FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1913 — N° —

81

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Mlle Antonina Nina ASVADOUROW

Née à Akkerman (Bessarabie, Russie)
le 6 novembre 1882

RECHERCHES SUR LA FORMATION DE QUELQUES CELLULES PIGMENTAIRES ET DES PIGMENTS

Président : M. PRENANT, Professeur.

PARIS
MASSON ET Cie, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, PARIS, VIe

1913

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Le Doyen	M. LANDOUZY.
Professeurs	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	WEISS.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales	ACHARD.
Pathologie médicale	WIDAL. TEISSIER.
Pathologie chirurgicale	LEJARS.
Anatomie pathologique	P. MARIE.
Histologie	PRENANT.
Opérations et appareils	Aug. BROCA.
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET.
Thérapeutique	MARFAN.
Hygiène	CHANTEMESSE.
Médecine légale	THOINOT.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LETULLE.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
Clinique médicale	DEBOVE. LANDOUZY. GILBERT. CHAUFFARD.
Maladies des enfants	HUTINEL.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	G. BALLET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER.
Clinique des maladies du système nerveux	DEJERINE.
Clinique chirurgicale	DELBET. QUENU. RECLUS. HARTMANN.
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE.
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	BAR. PINARD. RIBEMONT-DESSAIGNES.
Clinique gynécologique	POZZI.
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON.
Clinique thérapeutique	A. ROBIN.

Agrégés en exercice.

MM.	MM.	MM.	MM.
BALTHAZARD	GOUGEROT	LEQUEUX	PROUST
BERNARD	GRÉGOIRE	LÉRI	RATHERY
BRANCA	GUENIOT	LOEPER	RETTERER
BRINDEAU	GUILLAIN	MACAIGNE	RICHAUD
BRUMPT	JEANNIN	MAILLARD	ROUSSY
CAMUS	JOUSSET (André)	MORESTIN	ROUVIÈRE
CARNOT	LABBÉ (Marcel)	MULON	SCHWARTZ
CASTAIGNE	LANGLOIS	NICLOUX	SICARD
CHEVASSU	LAIGNEL-LAVASTINE	NOBÉCOURT	TERRIEN
CLAUDE	LECÈNE	OKINCZYC	TIFFENEAU
COUVELAIRE	LENORMANT	OMBREDANNE	ZIMMERN
DUVAL (Pierre)			

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR PRENANT

Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/recherchessurlaf0002unse

A MA MÈRE

A MES SŒURS TAMARA ET HÉLÈNE

A MES FRÈRES SIMÉON, MARTIN

CHRISTOPHORE ET CALOUSTE

AVANT-PROPOS

Le présent travail a été précédé de deux notes consacrées l'une à l'origine des cellules pigmentaires, l'autre à la microchimie du pigment, qui montrent que depuis assez longtemps déjà je m'étais intéressée à la question de l'origine des cellules pigmentaires et du pigment. Pendant le cours de mes études médicales, j'ai continué, dans mes moments de liberté, à étudier ce sujet, dont M. le Professeur Prenant, que cette question occupait aussi, m'a engagé à faire l'objet de ma thèse.

Je n'ai pas eu la prétention d'épuiser une question aussi vaste que celle des cellules pigmentaires et du pigment, ni d'élucider un problème aussi compliqué et aussi difficile que celui du processus de pigmentation. Il m'a fallu me borner à quelques objets d'étude, que j'ai le sentiment de n'avoir fait qu'ébaucher. J'espère du moins avoir apporté à la question quelques faits nouveaux. Je dois beaucoup à M. le Professeur Prenant qui a mis à ma disposition un grand nombre de matériaux et de préparations de sa collection et qui m'a fourni de très nombreuses indications bibliographiques. C'est vraiment à lui que je suis redevable d'avoir pu donner à ce travail tout son développement.

C'est pour moi un grand plaisir et un agréable devoir de remercier M. le Professeur Prenant de m'avoir accueillie dans son laboratoire et de n'y avoir cessé de me guider de ses précieux conseils. Ma satisfaction serait vive, s'il m'était permis de

pouvoir continuer ces captivantes recherches, et ainsi de donner à M. Prenant une plus ample récompense de toute la peine qu'il s'est donnée pour moi.

Il m'est agréable d'assurer mon excellent camarade Louis Claude, interne des hôpitaux, de ma très cordiale sympathie.

Je conserve de mon séjour au laboratoire un souvenir charmant, auquel je suis heureuse d'associer MM. les Docteurs Soyer, Aimé, Champy, Guieysse, ainsi que M. le Professeur Dustin, de l'Université de Bruxelles.

C'est avec une sincère émotion que je me rappellerai toujours les années que j'ai passées aux Facultés de Médecine de Nancy et de Paris, sur le sol français où il fait si bon vivre, sous le ciel clément de la douce France.

Nina Asvadourow.

RECHERCHES SUR LA FORMATION

DE QUELQUES CELLULES PIGMENTAIRES

ET DES PIGMENTS

PLANCHES IX ET X.

SOMMAIRE

INTRODUCTION 3

MATÉRIEL ET MÉTHODES 4

PREMIÈRE PARTIE

Liste des principaux pigments figurés des cellules animales . . 6

I. — *Pigments exogènes* 7

II. — *Pigments endogènes* 7

1° Pigments hématogènes 7

Pigments hématogènes ferrugineux 7

Pigments hématogènes non ferrugineux 10

2° Mélanines 12

3° Lipochromes (pigments graisseux) 16

4° Pigments puriques 20

5° Pigments variés 20

DEUXIÈME PARTIE

Formation des cellules pigmentaires 22

I. — *Revue descriptive des principales espèces de chromatocytes* 24

1° Chromatocytes mésenchymateux 24

2° Chromatocytes épithéliaux (épidermiques) 27

3° Chromatocytes ovulaires 31

4° Chromatocytes sensoriels 33

II. — *Recherches personnelles* 34

1° Étude du foie des Amphibiens 34

2° Étude de la queue de têtards d'Amphibiens. 44
A. Historique. 45
B. Observations personnelles 48
1° Chromatocytes conjonctifs. 48
2° Chromatocytes épidermiques 60
3° Cellules mûriformes. 63

TROISIÈME PARTIE

Formation des pigments (pigmentogenèse). 71

I. *Pigments ocres (ferrugineux)*. 71
1° Historique 71
2° Observations personnelles. 80
A. Queue de larves d'Amphibiens. 81
B. Foie et rate des Amphibiens. 81
C. Expériences sur le foie et la rate des Amphibiens. 85
D. Rate des Mammifères 86
E. Ganglion mésentérique de l'Homme 92

II. — *Pigments noirs* 94
1° Origine nucléaire et nucléolaire. 94
2° Origines plastique et paraplastique 98
A. Formation sur les enclaves ferrugineuses. 99
B. Formation sur les boules colorables par les teintures vitales. 103
C. Formation sur les plastes 108
3° Origine mitochondriale 109
A. Pigmentation directe des mitochondries 111
B. Spécificité de la forme des chromochondries 112
C. Formes semblables des mitochondries et des chromochondries 113
D. Coexistence des mitochondries et des chromochondries dans la cellule. 113
E. Colorabilité vitale des mitochondries et des chromochondries. 114
F. Situation pareille des mitochondries et des chromochondries dans l'architecture cellulaire. 117
G. Substratums incolores (mitochondriaux) des chromochondries. . . . . .

III. — *Hypothèses sur les causes et les modalités de la pigmentation, spécialement de celles des mitochondries*. 122
A. Influence des agents physiques. 123
B. Influence des substances chimiques. 125
Oxygène. Système nerveux 126
Substances chimiques variées. 127
Substances nucléaires. 127
Corps de Nissl 129
Plaquettes vitellines 129
Enclaves graisseuses 131
Enclaves ferrugineuses 133
Boules vitales colorables 135
Hypothèse générale. 137

Résumé et Conclusions. 137

INTRODUCTION

La question de l'origine des cellules pigmentaires et de la formation du pigment, qui fait l'objet de ce travail, est sans contredit une des plus obscures de l'histologie. La cause en est, avant tout, que nous manquons d'une notion précise, d'une véritable définition du pigment. A la chimie qui nous montre clairement, quoique très imparfaitement encore, la diversité des pigments, la morphologie ne donne qu'une réplique insuffisante. Si, en effet, par des colorations et des réactions microchimiques variées elle constate aussi, et assez bien parallèlement à la chimie, la variété des pigments, elle en est réduite cependant à qualifier indistinctement de pigment tout corps figuré et coloré que le microscope fait voir. Or ce n'est pas là une définition suffisante même pour le pur morphologiste. Un morphologiste en effet un tant soit peu clairvoyant se doutera que sous la couleur commune à tous les corps pigmentaires se cache un substratum, qui ne peut être dans la cellule quelque chose de spécial, mais qu'on doit pouvoir rattacher aux organites cellulaires fondamentaux; il sera assez exigeant pour chercher à montrer qu'il en dérive et comment. C'est cette préoccupation qu'indique une partie du titre de notre travail, consacrée à l'étude de la « formation des pigments ».

D'autre part, et comme conséquence inévitable, la notion des cellules pigmentaires est tout aussi imprécise. On l'a souvent étendue abusivement à toutes les cellules qui renferment des corps colorés et figurés, de quelque nature qu'ils soient. Comme il existe bien certainement une fonction pigmentaire, cette fonction doit être l'apanage de cellules qui, dans des conditions déterminées, seront de véritables cellules pigmentaires. Il appartient au morphologiste de fixer la nature de ces cellules nécessairement pigmentaires et d'en distinguer celles qui ne renferment le pigment que de façon contingente et passagère et qui ne sont que de simples cellules pigmentées. La première partie de notre travail a pour but de chercher à déterminer, par

l'étude de l' « origine des cellules pigmentaires » et de leurs caractères, quelles sont les vraies cellules pigmentaires.

Nous terminons par une hypothèse sur les causes et sur les processus de la pigmentation, qui, bien qu'appuyée sur les faits observés par les auteurs et sur ceux que nous avons constatés nous-même, n'est cependant qu'une hypothèse de travail.

Ce mémoire a un caractère exclusivement morphologique, histologique, et nous avons laissé de côté, malgré son intérêt, la physiologie des cellules pigmentaires et des pigments dans les conditions normales et pathologiques.

Je dois à M. le professeur **Prenant** de précieux conseils, la suggestion de nombreuses idées répandues dans ce travail, notamment de l'origine mitochondriale des grains de pigment, et l'inspiration générale de l'hypothèse mécaniste, celle qui termine ce mémoire.

J'ai à le remercier aussi pour l'aide matérielle considérable qu'il m'a prêtée, en mettant à ma disposition un grand nombre de préparations fort intéressantes, de dessins et d'indications bibliographiques. Que M. **Prenant** veuille bien recevoir l'expression de ma plus vive gratitude.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

1° Matériel.

J'ai utilisé un matériel abondant et varié, dont M. **Prenant** a mis à ma disposition une grande part, tant comme pièces fixées que préparations déjà faites.

Ce sont :

Le foie et la rate d'Amphibiens Anoures et Urodèles (*Rana temporaria* et *esculenta*, *Bufo vulgaris* et *calamita*, *Alytes obstetricans*, *Bombinator pachypus*, *Salamandra maculosa* et *atra*, *Pleurodeles Waltlii*, *Triton palmatus* et *alpestris*, *Axolotl*, *Proteus anguineus*) en activité et hibernants.

Le foie de Reptiles (*Anguis fragilis*, *Lacerta agilis*, *Tropidonotus natrix*).

Des larves de *Rana*, *Bufo*, *Triton*, *Salamandra* : foie, rate, intestin, péritoine et surtout la queue, aux divers stades jusqu'à la métamorphose.

L'épiploon et le tissu cellulaire sous-cutané de jeunes Mammifères (Chat, Souris, Rat, Lapin).

La rate du Cheval.

La rate de *Scyllium*.

En outre divers objets : embryon de Seiche, *Amoeba dysenterica*, tumeurs à Sclérostomes de l'intestin du Cheval.

J'ai en outre préparé un matériel expérimental ; j'ai produit l'hémolyse par injection intra-péritonéale ou intra-veineuse d'eau distillée, chez trois *Rana*, par injection intra-veineuse ou sous-cutanée de toluylène-diamine chez six *Bufo*, un têtard d'*Alytes*, un *Triton*, deux Souris dont j'ai examiné le foie et la rate.

J'ai injecté chez cinq Souris du sang d'espèce étrangère (de Cobaye) dont le foie et la rate ont été examinés. Chez trois *Rana*, j'ai injecté dans le sang des globules sanguins lavés, suivant les indications données par **Hammarsten** pour la préparation des stromas.

2° Méthodes.

En première ligne, j'ai fait usage de colorations vitales, au moyen du rouge neutre, du bleu de crésyl brillant, du bleu de Nil sulfate, du bleu de méthylène, du brun de Bismarck, du vert de Janus.

J'ai effectué de cette façon des colorations de têtards entiers, en les faisant vivre de quelques instants à plusieurs jours dans l'eau très faiblement teintée par le colorant. J'ai coloré quelques Batraciens adultes de la même façon, ou bien en immergeant leurs organes dans le liquide colorant. Des colorations vitales ont été aussi pratiquées sur l'épiploon et sur le tissu cellulaire sous-cutané de jeunes Mammifères, en suivant la technique du prof. **Renaut**, dans un but qui sera indiqué plus loin. Je ferai remarquer, en général, que les solutions doivent être faites extemporanément.

J'ai rendu persistantes un grand nombre de ces préparations, en fixant la couleur, soit par les mélanges picriqués (liquide de Lenhossèk, liquide de Bouin) soit par le liquide de Flemming, soit par le formol à 5 p. 100. C'est à ce dernier réactif que nous donnons la préférence. Les préparations ont été montées soit dans la résine Damar, soit dans le mélange d'Apathy, soit dans l'huile de cèdre à immersion.

Un très grand nombre de pièces ont été fixées par les différents réactifs fixateurs, liquide de Flemming, de Benda, d'Altmann, de Bouin, de Regaud, de Perenyi, par le sublimé, par le Zenker-formol, etc.).

Des colorations appropriées à la fixation, entre autres des colo-

rations mitochondriales ont été faites. On en trouvera l'indication chemin faisant.

Enfin sur beaucoup de pièces fixées par les liquides de Flemming ou de Bouin, j'ai fait la recherche du fer par la méthode du bleu de Prusse et parfois du sulfure d'ammonium. Je renvoie pour les détails à ma communication antérieure [1].

PREMIÈRE PARTIE

LISTE DES PRINCIPAUX PIGMENTS FIGURÉS DES CELLULES ANIMALES [2]

Les pigments qui peuvent se rencontrer dans les cellules animales à l'état figuré, de granulations amorphes ou de cristaux, sont de nature très variée. Il paraît impossible actuellement d'en donner une classification chimique, si l'on en juge par l'exposé que **Hammarsten** consacre à l'étude chimique des pigments dans la dernière édition de son ouvrage classique. A défaut d'une classification, nous donnerons une liste forcément et volontairement incomplète des pigments figurés, ne retenant dans cette liste que ceux qui sont ou les mieux caractérisés ou les plus importants par leur rôle probable et l'étendue de leur distribution, et groupant autant que possible ces pigments en familles naturelles.

D'après leurs caractères physiques les plus généraux, on peut d'abord répartir les pigments en trois grandes catégories, suivant qu'ils sont dissous, amorphes et grenus ou cristallisés. L'étude des pigments dissous ne rentre véritablement pas dans le cadre d'un travail histologique, où seuls les pigments figurés amorphes et cristallisés peuvent prendre place, puisque seuls il donnent lieu à une image histologique. Il est à remarquer que beaucoup de pigments, par exemple certaines mélanines, le pigment de l'ochronose, le pigment des capsules surrénales, peuvent se rencontrer aussi bien à l'état de grains, qu'à celui de cristaux.

On peut d'abord mettre à part toute une catégorie de pigments, représentés par des corps simples, qui ont tous pour origine commune de provenir du dehors, et par conséquent qui peuvent être

1. Mlle Asvadourova, Sur la microchimie des cellules pigmentaires. *C. r. Assoc. Anat.*, Nancy, 1909,

2. Ouvrages généraux à consulter : Hammarsten, *Lehrbuch der physiologischen Chemie*, VII[e] Auflage. Wiesbaden, 1910. — Ameuille, Les pigments pathologiques. *Biologie médicale*, 8[e] année, 1910. — Duvernay, *De l'Hémosidérose viscérale et des cirrhoses dites pigmentaires*. Thèse de doct. en méd., Lyon, 1905.

opposés aux pigments fabriqués dans l'intérieur de l'organisme. Ce sont les *pigments exogènes* par opposition *aux pigments endogènes.*

I. — Pigments exogènes.

Les pigments exogènes sont de nature variée : charbon, métaux (fer, or, argent). La pigmentation d'organes divers donne lieu aux phénomènes connus sous les noms d'anthracose, de sidérose, d'argentose, etc. Nous ne les décrirons pas, mais nous tenons à les mentionner, parce qu'ils ont été l'objet, de la part de certains auteurs et surtout d'**Arnold** (1885, 1890, 1900, 1901, 1907, 1913), d'études cytologiques approfondies.

Cet auteur a examiné le sort des particules de fer, d'argent et d'or introduites dans les organes des ouvriers et dans ceux des animaux, qui ont respiré des poussières métalliques. Il a aussi produit une sidérose expérimentale en introduisant du fer en nature dans les sacs lymphatiques, le tissu cellulaire sous-cutané et la moelle des os d'animaux, notamment des Batraciens. Il a constaté alors l'apparition de granules sidérofères dans divers leucocytes, dans les cellules éosinophiles, dans les cellules conjonctives et médullaires et au bout d'un certain temps dans les cellules hépatiques et dans les cellules étoilées du foie, ainsi que dans les cellules épithéliales du rein. Comme nous aurons l'occasion de le dire plus loin, ces particules métalliques ont pour support les granules ou plasmosomes de l'auteur, qui les élaborent à leur niveau par un véritable acte sécrétoire.

II. — Pigments endogènes.

1° *Pigments hématogènes.*

Pigments hématogènes ferrugineux. — Un premier groupe de pigments endogènes est représenté par la matière colorante du sang des Vertébrés, par l'hémoglobine et ses nombreux dérivés. Parmi ces dérivés, il faut faire une importante distinction en deux groupes : ceux qui contiennent du fer ou pigments ferrugineux, et ceux qui en sont dépourvus.

L'*hémoglobine*, qui imprègne le corps cellulaire des érythrocytes des Vertébrés et qui se trouve à l'état dissous dans le plasma sanguin de certains Invertébrés, peut figurer à l'état d'enclave cristalline dans certaines cellules et sous certaines conditions. **Browicz**, dans une série de travaux (1897, 1898, 1899, 1902, 1905), a constaté des cristaux prismatiques d'hémoglobine dans le cytoplasma et même dans le

noyau des cellules hépatiques de l'Homme et du Chien, consécutivement soit à la pénétration de globules rouges en nature, soit à l'injection de solutions d'hémoglobine dans le système veineux. J'ai pu vérifier ce fait sur des préparations que le professeur **Browicz** avait remises à M. **Prenant. Fiessinger** (1911), et **Policard** (1912), ont retrouvé dans la cellule hépatique et jusque dans son noyau les cristaux d'hémoglobine décrits par **Browicz.**

Les produits constituants de l'hémoglobine (*hématine*), ou des produits d'oxydation (*méthémoglobine*), peuvent aussi être inclus dans les cellules et y représenter des pigments figurés. **Browicz** a trouvé dans les cellules hépatiques des granulations ou concrétions amorphes et des cristaux aciculaires de coloration brune variable, qu'il considère comme correspondant chimiquement soit à de l'hématine soit à de la méthémoglobine. J'ai pu aussi, dans les préparations mêmes de M. le professeur **Browicz**, me convaincre de leur existence. D'après les recherches de **Krükenberg** (1881), **Sorby** (1876), **Mac-Munn** (1883), **Dastre et Floresco** (1898), chez les Gastéropodes Pulmonés le pigment hépatique, contenu dans l'extrait aqueux du foie, est de l'hémochromogène, tandis que le pigment de l'extrait chloroformique du foie est dépourvu de fer.

Ce sont là bien entendu, hémoglobine, méthémoglobine, hématine, des pigments ferrugineux, de par la constitution centésimale de leur molécule établie par l'analyse chimique. Mais ces pigments ferrugineux de la chimie n'en sont pas pratiquement et pour l'histologiste. Car on sait, par les recherches de **Mac Callum** (1895), et de beaucoup d'autres, que le fer ne peut y être décelé par les procédés ordinaires de l'analyse microchimique. La liaison du fer dans la molécule est tellement intime, que des mois ne suffisent pas à l'action du réactif employé pour dégager le fer de sa combinaison et permettre ensuite la caractérisation microchimique.

Dans le sang des Invertébrés se trouvent, outre l'hémoglobine qui est fréquente, plusieurs matières colorantes qui lui sont plus ou moins analogues. C'est en première ligne l'*hémocyanine* de **Frédéricq**, substance voisine de l'hémoglobine, où le fer est remplacé par le cuivre et qui est capable en fixant l'oxygène de se transformer en « oxyhémocyanine ». On l'a trouvée chez les Mollusques, chez les Crustacés et quelques Arachnides. Certaines autres matières colorantes du sang ont été aussi distinguées chez les Invertébrés : la « chlorocruorine » de **Lankester** (Chætopodes), l' « hémérythrine » de **Krükenberg** (Géphyriens), la « tétronérythrine » d'**Halliburton** (Crustacés et autres groupes).

Au contraire on a qualifié en histologie de *pigments hématogènes* ou mieux de *pigments ferrugineux* (*sidérine* de **Quincke**, *hémosidérine* de **Neumann**) ceux dans lesquels le fer peut être mis plus ou

moins facilement en évidence et caractérisé par des réactions microchimiques calquées sur celles de la chimie *in vitro*. Je renvoie, pour ces détails, à ma note sur la technique de la microchimie du fer (1909).

Ces pigments ferrugineux ont une coloration naturelle d'un rouille plus ou moins foncé (*pigment ocre* des auteurs français, *rubigine* d'**Auscher et Lapicque**), par laquelle la présence du fer s'y manifeste extérieurement.

Mais ce fer ne paraît pas être toujours sous le même état chimique. On distingue en effet classiquement, et surtout en anatomie pathologique, deux sortes de fer contenu dans le pigment ferrugineux ou hématogène, le *fer organique* (fer fortement combiné de **Bunge**) et le *fer inorganique*.

Cette distinction coïncide plus ou moins avec celle qu'ont faite **Quincke** (1895), **Westphalen** (1897), et d'autres : fer organique d'une part, lié au protoplasma cellulaire ; et, d'autre part, *fer circulant*, dissous dans le sérum sanguin et lymphatique et *fer de réserve* ou *de provision*, déposé dans les divers organes hématopoïétiques et hématolytiques.

Le fer organique est d'abord celui de l'hémoglobine et de ses principes composants et dérivés immédiats, où la combinaison est si solide que le fer n'en peut être séparé par l'analyse microchimique. Mais c'est aussi celui de pigments ferrugineux très répandus dans les organes hématolytiques, dans les foyers hémorrhagiques, et rassemblés sous la rubrique d'*hémosidérine*. Cette hémosidérine proprement dite n'est pas un composé chimique défini; c'est une sorte d'albuminate (*hématogène* de **Bunge** ou *nucléine ferrugineuse*, *ferratine* de **Schmiedeberg** et de **Marfori**, *ferrine* de **Dastre et Floresco** [1]). Elle présente une constitution chimique variable correspondant sans doute aux différentes étapes de transformation de la matière colorante du sang.

L'hémosidérine, l'hématogène, la ferratine présentent certaines réactions communes, la solubilité facile dans les alcalis par exemple.

Mais les recherches d'**Auscher et Lapicque** (1895), ont montré que dans les pigments ferrugineux ou pigments ocre, le fer n'est pas toujours un fer organique. A côté de l'hémosidérine proprement dite (albuminate de fer), il peut exister un pigment hématogène qui contient le fer à l'état inorganique d'hydrate ferrique répondant à la formule $2Fe^2O^33H^2O$. **Kunkel** (1881), **Nasse** (1889) étaient déjà arrivés à la notion de l'hydrate ferrique; d'après **Nasse** le fer de la rate est

1. La ferrine de **Dastre et Floresco** (1898) forme chez les Céphalopodes, les Lamellibranches, les Crustacés, les Vertébrés, le pigment ferrugineux du foie contenu dans l'extrait aqueux. Cette ferrine est plus voisine du pigment minéral que la ferratine, car le fer y est moins lié.

à l'état d'oxyde combiné à l'albumine, une petite partie à l'état de phosphate. Il se présente au microscope sous forme de grains caractéristiques de couleur orangée; il offre des réactions chimiques particulières, résiste aux acides minéraux à froid et peut donner des solutions colloïdales, précipitables par l'acide chlorhydrique. A ce pigment **Lapicque** (1897) donna le nom de « rubigine ». Ce pigment se trouve à l'état normal dans le foie et beaucoup d'autres organes. C'est lui qui, à l'état pathologique, forme la surcharge pigmentaire et ferrugineuse, parfois énorme, du foie et d'autres organes (*sidérose* de **Quincke**, diabète bronzé, cirrhose pigmentaire de **Hanot** et **Chauffard**). Cependant d'après **Schmidt**, 1889 (cité par **Lapicque**) et d'après **Lapicque** lui-même, les grains colorables par le ferrocyanure en bleu « contiennent une matière organique » (**Schmidt**), et, d'après **Lapicque**, « il y a une petite quantité de matière organique qu'on n'en peut séparer sans l'altérer profondément ».

Aux pigments ferrugineux on peut rattacher la « marennine », matière colorante des Huîtres vertes, qui, d'après **Carazzi** (1897) et d'autres auteurs, contient du fer.

Pigments hématogènes non ferrugineux. — Ce sont : l'*hématoporphyrine*, l'*hématoïdine*, la *bilirubine* ou *pigment biliaire*. On peut rattacher à cette série le *pigment de la malaria*.

L'hématoporphyrine, dérivé direct de l'hématine (**Nencki et Sieber** (1888), isomère de la bilirubine, se trouve, d'après **Mac Munn**, dans le tégument de certains Vertébrés. On l'a observée aussi dans l'urine, dans diverses conditions pathologiques (**Stokvis**, 1899, **Garrod**, 1900, **F. N. Schultz**, 1903). Bouillie avec AzH^3 étendue d'une solution cuivrique, elle donne un pigment, la *turazine* (**Laidlaw**), dont le spectre est voisin de celui de l'oxyhémoglobine : on le trouve dans les plumes des Oiseaux, dont il produit en partie la coloration.

L'hématoïdine, découverte par **Virchow** (1847) dans les foyers hémorrhagiques, provient d'une façon générale de la transformation de l'hémoglobine, dissoute et épanchée dans les tissus. Elle se forme quand le sang est répandu dans un tissu mort, tandis que l'hémosidérine a besoin pour se produire d'un tissu vivant (**Neumann**, 1888; **Skrzeczka**, 1888). **Thoma** (1894) a ajouté l'influence de la teneur du tissu en oxygène; en présence d'oxygène, il se forme de l'hémosidérine, en l'absence d'oxygène de l'hématoïdine; la première serait donc due à un processus d'oxydation, la seconde à un phénomène de réduction. Les foyers hémorrhagiques sont les lieux habituels de la production de l'hématoïdine, les hémorrhagies cérébrales notamment où **Friedmann** (1904), **von Monakow** (1905), **Oppenheim** (1908), **H. Claude** et Mlle **Loyez** (1912) ont étudié ses caractères et les conditions de sa formation. Mais elle a été signalée

dans d'autres endroits encore, par exemple par **Browicz** (1898) dans les cellules d'un mélanosarcome, par **Marinesco** (1909) dans les cellules nerveuses de la substance noire de Sœmmering. Si l'on admet, avec certains auteurs, son identité avec la bilirubine, sa distribution devient très étendue. L'hématoïdine se présente à l'état amorphe de granulations ou sous la forme de cristaux souvent de grande taille, en tablettes clinorhombiques insolubles dans l'eau, l'alcool, l'éther, solubles dans le chloroforme et le sulfure de carbone. Granulations et cristaux sont colorés en jaune orangé; c'est le « pigment jaune » de **Claude et Loyez** et des autres auteurs, par distinction du pigment ocre et du pigment noir que contiennent aussi les foyers d'hémorrhagie cérébrale.

L'hématoïdine a été identifiée à la bilirubine par **Robin** (1855), et par d'autres auteurs (**Jaffe**, 1862, **Salkowski**, 1868, **Thoma**, 1894), parce qu'elle est exempte de fer et qu'elle donne les réactions de la matière colorante biliaire (**Thoma**). Mais d'autres ont contesté la légitimité de cette identification. **H. Claude et Mlle Loyez** rappellent que, d'après les figures de la *Chimie biologique* d'**A. Gautier**, la bilirubine et l'hématoïdine diffèrent par les caractères morphologiques de leurs cristaux; elles offrent aussi des réactions différentes de solubilité; aussi concluent-ils à la non-identité des deux pigments. Bien que l'hématoïdine ne révèle par l'analyse chimique ordinaire aucune trace de fer, les mêmes auteurs croient que celle que contiennent les foyers d'hémorrhagie cérébrale est un composé ferrugineux dont le fer, fortement combiné, ne peut être décelé par les procédés ordinaires de la microchimie; ils pensent même que dans ces foyers le pigment jaune ou hématoïdine précède le pigment ocre ferrugineux et se transforme en ce dernier.

La bilirubine ou pigment biliaire, isomère de l'hématoporphyrine et peut-être identique à l'hématoïdine, est formée dans le foie et les organes hématolytiques. Mais elle peut aussi prendre naissance par transformation directe de l'hémoglobine dans l'organisme, par « biligénie » ou « bilirubigénie », locales, dans les conditions les plus diverses : aux dépens du sang épanché dans le liquide céphalo-rachidien (hémorrhagies méningées), dans les séreuses (hémothorax traumatique), aux dépens du sang contenu dans les vaisseaux et par hémolyse exagérée (ictères hémolytiques). Il existe même à un faible degré une cholémie physiologique qui relève peut-être de l'hématolyse normale [1]. On a produit d'ailleurs expérimentalement (**Langhans**, 1870, **v. Recklinghausen**, 1883, **Quincke**, 1884, **Cordua**, 1887), la bilirubine aux dépens de l'hémoglobine en

1. Nous ne croyons pas devoir donner de citations se rapportant à cette question qui appartient à la physiologie pathologique.

injectant du sang dans le tissu cellulaire et dans les séreuses ou l'abandonnant à lui-même.

Dans le foie, la bilirubine se présente dans les cellules hépatiques à l'état de « granulations biliaires » au cours des hépatites parenchymateuses (atrophie jaune aiguë du foie surtout) et à la suite de rétention biliaire d'origine diverse; pour la description de ces cas de surcharge biliaire des cellules hépatiques nous renvoyons aux traités classiques d'anatomie pathologique. On peut considérer ces « granulations biliaires » comme les moules, remplis par la bile, des ampoules de sécrétion dans lesquelles la bile s'accumule avant de passer dans les canalicules biliaires intracellulaires puis intercellulaires. C'est ce qui résulte notamment des observations nombreuses de **Brovicz** (1897).

2° *Mélanines*[1].

On groupe sous le nom de mélanines un certain nombre de pigments mal définis chimiquement et d'ailleurs passablement différents les uns des autres, qui présentent cependant un certain nombre de caractères communs. Ce sont surtout leur coloration brune ou noire; leur forme granulaire ou cristalline régulière; leur insolubilité dans l'eau, l'alcool, l'éther, le chloroforme; leur résistance aux acides minéraux étendus; leur solution plus ou moins rapide dans les alcalis à chaud. Cette dernière réaction différencie déjà certaines mélanines; quelques-unes en effet, comme la « sarcomélanine » de **Schmiedeberg** (1897) et l' « hippomélanine » (pigment des tumeurs mélaniques des Chevaux) de **Nencki et Berdez** (1886), de **Sieber** (1886), sont difficilement ou peu solubles dans les alcalis; d'autres, au contraire, comme la « phymatorhusine » de **Nencki et Berdez**, qui se trouve dans certaines tumeurs mélaniques de l'Homme, s'y dissolvent aisément. Quelques mélanines comme le pigment choroïdien, sont dépourvues de soufre (**Landolt**, 1899); d'autres, au contraire, comme la sarcomélanine et le pigment des poils (**Sieber**) sont très riches en soufre (2 à 4 p. 100); la phymatorhusine de certaines tumeurs et de l'urine mélanurique peut être plus riche encore (8 à 10 p. 100) (**Berdez** 1885; **Nencki et Berdez**, 1886; K. **Mörner**, 1886; **Hensen et Nölke**, 1899); le pigment de la peau du nègre en contient aussi (**Abel et Davis**, 1899). D'après divers auteurs, le soufre de la mélanine est attribuable au substratum albuminoïde des grains de pigment; ce substratum jouerait le rôle d'un chromogène protéique, donnant naissance à des pigments foncés ou mélanoïdines. Ce substratum serait formé, pour

1. Les citations sont faites en grande partie d'après **Hammarsten**.

Browicz (1898), par de l'hyaline, substance pour laquelle **Schmiedeberg**, a montré qu'elle renfermait de l'acide chondroïtin-sulfurique, par conséquent une forte proportion de soufre.

On discute pour savoir si certains des pigments mélaniques sont ferrugineux. La plupart des auteurs n'ont pas trouvé de fer dans les mélanines; la phymatorhusine notamment est, d'après **Nencki et Berdez**, exempte de fer. Au contraire **K. Mörner, Brandl et L. Pfeiffer** (1890), y ont trouvé du fer et lui ont assigné par conséquent une origine hémoglobique; de même les analyses faites par **Schmiedeberg** (1897), **Zdarek et v. Zeynek** (1902), **Wolff** (1904), sur des foies mélaniques y ont révélé la présence de proportions variables de fer. L'absence de fer dans la plupart des mélanines a été invoquée par divers auteurs comme argument contre l'origine hématogène de ces pigments. Cet argument n'est cependant pas convaincant, et l'absence de réaction du fer n'exclut pas la présence de ce métal dans les mélanines, puisque même dans les foyers hémorrhagiques la réaction du fer peut échouer avec certains pigments (**Neumann**, 1888; **M. B. Schmidt**, 1889, 1900). La présence du fer dans les mélanines peut être attribuée à ce que l'on a affaire à un stade voisin du pigment sanguin (**M. B. Schmidt**).

Les produits de décomposition des mélanines ne varient pas moins que leurs principes constituants. Certaines mélanines fournissent de l'hémopyrrol, et d'autres (pigment des poils, pigment choroïdien) n'en donnent pas (**Spiegler**, 1903). **Samuely** (1902), avec la mélanoïdine, et **Spiegler**, avec le pigment noir des poils, ont obtenu un acide méthyldibutylacétique étranger aux produits de décomposition de l'hématine. L'origine hématique, possible pour certaines mélanines, est donc exclue pour d'autres, et même l'absence de rapports d'origine avec la matière colorante du sang est de plus en plus classiquement admise pour toutes les mélanines. Ces faits suffisent à montrer la grande variabilité des mélanines.

On considère à présent toutes les substances noires des mélanines comme des complexes cycliques de l'évolution des matières albuminoïdes (**Samuely**, 1902, **v. Fürth**, 1907, 1909), surtout à cause de la façon dont la tyrosine des matières albuminoïdes est influencée par les oxydases. D'après **v. Fürth**, dans un premier temps l'action autolytique des ferments séparerait de la molécule albuminoïde des composés cycliques; dans un deuxième temps des ferments oxydants transformeraient ces complexes cycliques en mélanine. L'action de la tyrosinase de **G. Bertrand et Bourquelot** (1896) sur la tyrosine donne lieu à des produits colorés et finalement à des substances mélaniques. En partant de la tyrosine, **v. Fürth et Jérusalem** (1907) ont produit une substance artificielle du genre de l'hippomélanine. **Neuberg** (1908) a pu réaliser la mélanine avec l'extrait de la poche à

encre de la Seiche, et **Abderhalden et Guggenheim** avec la tyrosinase ont obtenu le même résultat. **Weindl** (1907) a retiré de *Loligo*, *Eledone*, *Proteus* de la tyrosinase qui transforme la tyrosine en mélanine. Actuellement à la suite des travaux de **v. Fürth** (1907, 1909), **Schneider et Pribram, Durham** (1907), **Gessard, Neuberg** (1908), **Ishisaka** (1908), **Jäger** (1909, 1910), **Rona et Riesser** (1908), **Primavera** (1908), on admet que les pigments mélanotiques et ceux des tumeurs particulièrement sont dus à l'action d'enzymes sur la tyrosine ou sur des substances affines. Il n'y a pas en effet que la tyrosine qui puisse être mélanisée. L'adrénaline se comporte de la même façon, si bien que la tyrosine et la phénylalanine ont pu être regardées comme les substances mères de l'adrénaline (**Neuberg**, 1908). En effet l'adrénaline, par l'action d'enzymes, peut donner des matières colorantes et en dernier lieu des substances brunes ou noires analogues aux mélanines. **Neuberg** a pu produire la mélanine avec l'extrait des métastases d'un mélanome d'origine surrénale. Ainsi s'explique le rapport de la coloration de la peau addisonienne avec les capsules surrénales et leurs chromogènes. **Eppinger** (1910), en partant du tryptophane, ou passant par condensation et oxydation par un corps intermédiaire, a obtenu la mélanine, comme on obtient du noir d'aniline avec l'aniline. En somme les mélanines apparaissent comme des composés cycliques des matières albuminoïdes.

Les mélanines sont des pigments très répandus à l'état normal et pathologique. Outre leur distribution très étendue chez les Invertébrés, on les trouve chez les Vertébrés dans les endroits et conditions suivants : dans l'œil, dans toute l'étendue de la rétine ciliaire et particulièrement dans la couche superficielle de cette rétine; dans l'épithélium pigmenté de la rétine; dans la couche cellulaire pigmentée située derrière l'épithélium antérieur de l'iris, dans la *lamina fusca* et la *lamina vasculosa* de la choroïde; dans la peau, à l'intérieur des cellules de la couche basilaire de l'épithélium; dans les cellules de l'épiderme et du derme appelées chromatophores; dans les chromatophores des organes les plus divers chez les Vertébrés inférieurs; dans les diverses mélanodermies (éphélides, vitiligo, etc.), et particulièrement dans la mélanodermie addisonienne; dans les tumeurs pigmentées (nævi pigmentaires, épithéliomes mélaniques, sarcomes mélaniques ou mélanosarcomes); dans l'ochronose.

Aux mélanines vraies se rattachent un certain nombre de pigments. C'est d'abord le pigment brun de l'épithélium rétinien, *fuscine* de **Kühne** (1878) et de **Mays** (1878), qui a la forme de grains ou plus souvent, chez les Vertébrés inférieurs, celle de bâtonnets ou même de vrais cristaux prismatiques (**Frisch**, 1868). La fuscine est une mélanine assez particulière, ferrugineuse, d'après les uns, privée

de fer d'après d'autres (**Mays**, 1878, **Krückmann**, 1899), soluble dans les alcalis et l'acide sulfurique concentré. On doit en rapprocher l'*hémofuscine*, pigment résiduel de l'hémosidérine, privé de fer, que **v. Recklinghausen** (1889) a trouvée dans les cas d'hémochromatose (affection produite par résorption des vastes épanchements sanguins ou par exagération de l'hémolyse) et que **Göbel** (1893), **Kintze**, **Schilling** (1909), ont aussi étudiée. Le pigment siège surtout dans les fibres musculaires lisses (de l'estomac et de l'intestin par exemple) et aussi dans les gaines conjonctives des vaisseaux sanguins, dans les glandes, etc.

Le pigment noir des cellules nerveuses du *locus cæruleus* du quatrième ventricule et du *locus niger* ou substance noire de Soemmering du pédoncule cérébral, qu'on trouve aussi dans le noyau du vague et en petite quantité dans les ganglions spinaux (**Pilcz**, 1895), se range aussi par ses caractères principaux dans le groupe des mélanines. Il est formé de grains bruns ou noirs, situés dans les interstices et aussi au niveau des corps de Nissl (**Marinesco**, 1909). Cet auteur rattache aux mélanines nerveuses les pigments noirs des cellules des ganglions céphalo-rachidiens et sympathiques, parce qu'ils sont insensibles aux réactifs hématiques; la potasse caustique et l'eau de chlore les dissolvent.

Le pigment du lobe nerveux de l'hypophyse mérite une place à part. **Kohn** (1910), **Soyer** (1909-1912), **Jonnesco** (1913) l'ont successivement étudié. Ce pigment, de couleur jaune ou brun verdâtre, est insoluble dans les acides minéraux et organiques, noirci par l'acide sulfurique; insoluble aussi tout d'abord dans les solutions concentrées de lessive de potasse et de soude, il ne s'y dissout qu'ensuite (**Kohn**). Il n'offre pas les réactions du fer. L'alcool, la benzine, l'éther, le chloroforme ne le dissolvent pas. Tandis que **Kohn** lui a trouvé les réactions de la graisse (brunissement par l'acide osmique), ces réactions ont échoué entre les mains de **Jonnesco**. Cet auteur conclut donc qu'il ne contient ni graisses, ni fer. Les colorants vitaux le teignent nettement. Le pigment hypophysaire a des analogies, d'après **Jonnesco**, avec le pigment noir du *locus niger*, du *locus cæruleus*, dont il se distingue cependant par quelques réactions de coloration et de solubilité. Le même auteur le rapproche, mais à tort, croyons-nous, du pigment de la corticale surrénale.

Le pigment observé dans les cartilages et dans d'autres organes et tissus, dans les cas d'ochronose, présente des affinités mal déterminées et ne peut qu'assez artificiellement et faute de mieux être rangé dans les mélanines. L'ochronose, qui peut être physiologique (**Virchow**) mais qui est surtout une maladie générale d'origine obscure, apparentée avec l'alcaptonurie, s'accompagne du dépôt dans le cartilage d'un pigment qui peut être très abondant et d'un noir d'ébène.

La nature de ce pigment est controversée. Les uns comme **Albrecht** (1902), **Zdarek** (1902), **Wagner** (1908), n'y ont pas trouvé de fer et éloignent par conséquent son origine hématogène. **Wagner** l'a rangé parmi les mélanines et lui reconnaît même comme à celles-ci une origine fermentative. **Zdarek** se refuse de même à en faire une mélanine, parce que l'analyse chimique lui a montré qu'il est un dérivé de l'acide chondroïtinsulfurique; on sait cependant que la présence du soufre caractérise au contraire certaines mélanines. Quelques auteurs enfin admettent sa provenance hématogène. C'est ce que leurs expériences ont permis à **Heile** (1900) et à **Nardi** (1905) de conclure. **Heile** plonge dans un mélange de sang et de formol des fragments de cartilage et obtient des cartilages histologiquement semblables aux tissus ochronotiques. **Nardi** produit expérimentalement chez le Lapin l'ochronose cartilagineuse en injectant dans la cavité articulaire du sang de même espèce.

3° *Lipochromes* (*pigments graisseux*).

On donne le nom de lipochromes à des pigments dans lesquels la matière colorante est mélangée ou combinée avec des graisses. Le nom de pigments hydrocarbonés, que **Bohn** (1901) a proposé pour les lipochromes, ne leur convient pas, car ils renferment certainement de l'azote. Les principaux pigments qu'on peut considérer comme lipochromes sont ceux des cellules nerveuses, des cellules de la corticale surrénale, des cellules interstitielles du testicule et de l'ovaire et des cellules du corps jaune; il faut y rattacher les « pigments de déchet » (*Abnützungspigmente*) de **Lubarsch** (1902). Le pigment, que renferment la plupart des cellules nerveuses chez les Vertébrés et bon nombre d'Invertébrés est, d'après **Obersteiner** (1893), **Mühlmann** (1901), et d'autres un pigment graisseux, que **Rosin**, **Rosin et Fenuvessi** (1896, 1900), **Rothmann** (1901), **Olmer** (1901), **Smalwood et Rogers** (1908), **Legendre** (1909), ont rangé dans la classe des lipochromes. Mais **Colucci** (1897) et **Marinesco** (1909) n'admettent pas que ce pigment soit réellement graisseux. D'après **Marinesco** les substances grasses qui le forment sont analogues à la myéline et de nature surtout lécithique; pour cette raison cet auteur ne considère pas le pigment nerveux comme un lipochrome. Il diffère de la lutéine des corps jaunes, d'après **Sehrt** (1904) et **Legendre**, parce qu'il n'offre pas les réactions caractéristiques de cette dernière, qui se colore par l'acide sulfurique en bleu foncé et devient verte si on ajoute de l'iode en solution iodurée. Cependant, d'après plusieurs auteurs, le lipochrome nerveux offre la coloration bleue par l'acide sulfurique. **Neumann** (1909) a désigné sous le

nom de lipochrome iodophile un lipochrome des cellules nerveuses qui présente les réactions de l'iode.

Le pigment des cellules de la corticale surrénale est aussi un lipochrome. Peu soluble cependant dans l'alcool, l'éther et le chloroforme et résistant à la lessive de soude (v. **Ebner**, 1899), il doit être distingué, d'après **Elliot et Tuckett** (1906), de la graisse et d'une substance biréfringente spéciale. Son insolubilité presque totale dans le chloroforme, sa résistance à l'ébullition ont fait nier à **Diamare** (1903) qu'il soit un lipochrome. La question de savoir, si le pigment cortical surrénal a des rapports avec l'hémoglobine et contient du fer, a été diversement résolue. **Moschini** (1901), **Diamare** (1903), **Bonnamour** (1905), **Ciulla** (1909) y ont nié les réactions du fer; pour **Babes** (1908), le pigment surrénal n'a pas une origine hémoglobique; c'est un lipochrome, qui demeure dans les cellules après résorption de la graisse qui les remplissait. Cette opinion s'oppose à celle de M. **Mulon** (1903, 1905), qui à la suite d'études microchimiques très minutieuses a conclu à la complexité des pigments. D'après lui en effet, sous la teinte jaune brun des grains de pigment se cachent trois ordres de substances, réparties sur des grains différents : une graisse lécithique, un pigment ferrique, un lipochrome. Ces diverses substances sont supportées par un substratum albuminoïde, ou granulations pigmentaires primordiales, d'origine nucléaire. **Mulon** (1913) a récemment montré que la graisse surrénale est comme les autres principaux lipochromes un éther de cholestérine, anisotrope, soluble dans le xylol et colorable par les colorants de la graisse, qui en évoluant devient de plus en plus isotrope, insoluble dans le xylol et qui se pigmente peu à peu.

On désigne sous le nom de *lutéines* une série de substances grasses, colorées en jaune, comme l'indique leur nom, amorphes, solubles dans l'alcool, l'éther, le chloroforme, résistant aux alcalis qui saponifient la graisse qui leur est associée, offrant à l'analyse spectrale deux ou trois bandes d'absorption situées entre F et G. Elles se distinguent de la bilirubine, parce qu'elles ne peuvent être extraites de leur solution chloroformique par l'eau alcaline, et qu'elles ne donnent pas avec l'acide azotique la réaction de Gmelin mais seulement une coloration bleue fugace. D'après **Lubarsch** (1902), les lutéines sont de tous les pigments graisseux ceux qui sont le plus franchement des lipochromes. Elles se trouvent dans différents endroits : dans le jaune d'œuf (vitello-lutéine, ovolutéine), où, chez *Maja squinado*, **Maly** a distingué deux substances lutéiniques, l'une rouge ou vitello-rubine, l'autre jaune ou vitello-lutéine; dans le sérum sanguin et dans les liquides des cavités séreuses; dans le tissu graisseux; dans la graisse du lait; dans les corps jaunes de l'ovaire; dans les sphérules graisseuses de la rétine chez certaines

classes de Vertébrés ; dans les cellules végétales (**Thudichum**) où elles sont apparentées avec les matières colorantes du groupe de la xanthophylle.

La lutéine du corps jaune mérite une mention spéciale. Elle est jaune et amorphe. Il se trouve en outre à côté d'elle une matière particulière, cristallisable, insoluble dans les alcalis, non identique à la bilirubine ou à l'hématoïdine, qui se comporte à l'analyse spectrale comme une lutéine (**Picollo et Lieben, Kühne et Ewald**). D'après **Lubarsch** (1902) et **Sehrt** (1904), la lutéine est un pigment bien différent de tous les autres pigments graisseux ; c'est le seul qui chez les animaux mérite le nom de lipochrome. Elle se colore, selon **Sehrt**, en bleu par la solution iodo-iodurée ainsi que par l'acide sulfurique concentré. Elle donne la réaction graisseuse avec le Sudan, même après un séjour de deux mois dans l'alcool et l'éther et dans des coupes à la paraffine.

Les enclaves lutéiques des corps jaunes normaux et des corps jaunes atrétiques, d'après **Chauffard, Guy Laroche** et **Grigaut** (cités par **Mulon**, 1913) et selon **Mulon** (1913) et **Mulon et de Jong** (1913), sont de nature cholestérique. D'après ces derniers auteurs, ces enclaves, d'abord biréfringentes, solubles dans le xylol et colorables comme les graisses, perdent de plus en plus ces caractères à mesure qu'elles se pigmentent.

Le pigment jaune du sérum sanguin est aussi une lutéine particulière. Celui du plasma du Cheval ou « plasmochrome » est voisin de la vitello-lutéine, mais ne lui est pas identique ; il est distinct du pigment biliaire et de ses produits d'oxydation, distinct aussi de l'urobiline (**Gallerani**, 1905).

Les cellules interstitielles du testicule contiennent, outre des enclaves graisseuses et d'autre nature, des grains pigmentaires que leurs réactions microchimiques permettent de considérer comme un lipochrome (**Bouin et Ancel**, 1903, 1904). Ces grains sont surtout développés dans le testicule du cheval, où existent deux sortes de pigments, dont l'un est appelé par les auteurs « pigment xanthique » et les cellules qui le renferment « cellules xanthochromes » en raison de leur coloration (**Bouin et Ancel**).

Dans l'ovaire du Cheval **Aimé** (1906, 1907) a retrouvé les mêmes cellules interstitielles xanthochromes, c'est-à-dire à grains lipochromes.

Mulon (1913) a retrouvé dans les corps gras (éthers cholestériques), qui forment le lipochrome des glandes interstitielles du testicule et de l'ovaire, les mêmes caractères d'évolution pigmentaire que dans la corticale surrénale et dans le corps jaune.

Les sphères colorées si brillamment et si diversement, que contiennent les articles internes des cônes chez les Ganoïdes, les

Amphibiens, les Reptiles, les Oiseaux et les Marsupiaux, doivent aussi leur coloration à des lipochromes de la nature des nucléines. **Kühne** (1878) a retiré des cônes des Oiseaux trois lipochromes distincts, la « chlorophane », la « xanthophane » et la « rhodophane », colorables par l'iode en bleu. Il existe enfin dans le corps cellulaire des cellules de l'épithélium pigmenté de la rétine, à côté de corps myéliniques non colorés, chez la Grenouille et les Oiseaux, une graisse colorée en jaune, qui pâlit à la lumière; c'est la « lipochrine » de **Kühne** (1878).

Il est probable qu'un grand nombre de pigments qui produisent chez les Vertébrés et les Invertébrés la coloration des téguments, les pigments jaunes notamment, doivent appartenir au groupe des lipochromes; car ils sont solubles dans l'alcool et l'éther. C'est ce qu'ont conclu **Leydig** (1876) et **Pouchet** (1876), pour le pigment jaune des Amphibiens. **Wurm** a nommé « tétronérythrine » (« zooérythrine » de **de Merejkowski**, 1883), un pigment rouge et amorphe, soluble dans l'alcool et l'éther, qui existe dans la tache rouge oculaire de divers Oiseaux, qui est très répandu surtout chez les Invertébrés (**Halliburton, de Merejkowski, Mac Munn**), et qui forme notamment l'un des pigments de la carapace de l'Écrevisse et du Homard. Dans cette carapace se trouve aussi une matière colorante bleue, la « cyanocristalline », qui devient rouge par les acides et l'eau bouillante.

Sous le nom enfin de « pigment de déchet » (*Abnützungspigment*) **Lubarsch** (1902) a créé une famille particulière de pigments graisseux. Ils se rencontrent dans les muscles lisses et striés et dans le myocarde à l'état normal, bien qu'ils y soient comme le pigment jaune des cellules nerveuses un caractère de sénilité. Ils y sont plus abondants dans les états pathologiques (atrophie brune du cœur, **Maass**, 1889, **Lubarsch**, 1902; hémochromatose de l'intestin, **Göbel**, 1893). **Sehrt** (1904) range dans la même catégorie les pigments du foie, des surrénales, des reins, des vésicules séminales, des testicules, des épididymes, du ganglion cœliaque, des cellules ganglionnaires de la substance noire de Sœmmering. Les pigments de déchet offrent les caractères de coloration et de solubilité des pigments graisseux, des lipochromes, dont ils diffèrent toutefois par l'absence de coloration rouge brune par l'acide sulfurique concentré et le Gram. **Rosenfeld** leur a trouvé une assez forte teneur en soufre, qui les rapprocherait des mélanines.

Faute d'une meilleure place, signalons ici une substance analogue à la « carotine » des végétaux, que **R. Blanchard** (1889) a signalée chez un Copépode (*Diaptomus*), mais qui, d'après lui, diffère des lipochromes par son insolubilité dans l'alcool. D'après **Tsweett** (*Revue générale des Sciences*, 1912), la carotine est un hydrocarbure.

4° *Pigments puriques* (*guanine, acide urique*).

Des substances puriques se trouvent dans un certain nombre de cellules, où elles forment un pigment blanc, cristallisé; c'est le pigment blanc de **Milne-Edwards**. Chez les Vertébrés inférieurs (Poissons, Amphibiens), ces cellules pigmentaires blanches sont les « leucophores » des auteurs, par opposition aux cellules à pigment jaune (« xanthophores ») et aux cellules à pigment noir (« mélanophores »). Les cellules qui renferment ces corps portent les noms d'*Interferenzzellen*, *Glanzzellen*, et ont reçu de **Pouchet** (1876) celui d'*iridocytes*, qui a été généralement accepté. Elles doivent ces dénominations à ce que ce sont elles qui produisent les effets d'irisation et d'argenture de la peau. Ces cellules agissent, concurremment avec les chromatophores colorés et avec les dispositifs variés (réseaux, lames minces) produisant des phénomènes d'interférence, pour donner lieu aux colorations si diverses de la peau. **Pouchet** a montré chez beaucoup de Poissons l'existence, la répartition et le jeu de ces iridocytes. Il en est de même chez les Batraciens et les Reptiles. Les iridocytes des Céphalopodes ont été l'objet de plusieurs travaux. Les ailes des Papillons (Piérides), d'après **Hopkins**, renferment de l'acide urique qui y forme le pigment blanc. Le jaune est un dérivé urique, l' « acide lépidotique », qui par ébullition avec l'acide sulfurique donne une matière pourpre, « lépidoporphyrine » (**Hopkins**). Les pigments rouges et jaunes des Vanesses sont de tout autre nature; d'après **von Linden** (1903) ce sont des combinaisons analogues à l'hémoglobine; il s'y trouve en outre un pigment comparable à l'urobiline. Dans l'épithélium rétinien, **Kühne et Ewald** (1880) ont signalé, en même temps que la fuscine, la présence de guanine.

5° *Pigments variés.*

Il existe, dans le tégument et d'autres organes des Vertébrés et d'un très grand nombre d'Invertébrés, des pigments de couleur très variée, auxquels les colorations si diverses des animaux sont dues, concurremment avec les phénomènes d'interférence (cœrulescence) produits par différents dispositifs, sur lesquels **Pouchet** (1876) a surtout insisté. **Pouchet** (1876), **Leydig** (1876, 1885, 1888, 1892) ont examiné à cet égard un grand nombre d'espèces.

Tous ces pigments, dit **Pouchet**, appartiennent à la série xanthique, c'est-à-dire que leurs nuances s'étendent du jaune au rouge plus ou moins rabattu, plus ou moins brun ou noir. Quand le

pigment est dissous, il est habituellement rouge ; les pigments bruns ou noirs sont généralement grenus. Le pigment noir n'est pas modifié par l'acide sulfurique concentré, dans lequel il est insoluble. Le pigment rouge, traité par cet acide, passe par les teintes bleue, verte, violette, c'est-à-dire parcourt successivement l'échelle des couleurs les plus réfrangibles du spectre. Tels sont : le pigment des Palæmons cuits, le pigment grenu qui colore en rose certaines espèces d'*Aeolis* et de *Tubularia*, celui des spicules rouges d'*Alcyonium palmatum*. Le pigment rouge du Homard est tantôt dissous, tantôt grenu, cristallisable et soluble dans certains réactifs. Le pigment bleu des Crustacés, concrété en corps solides comme dans les cérulins de l'Écrevisse et du Branchipe, ou dissous comme dans la carapace du Homard et de l'Écrevisse, n'est qu'une modification du pigment rouge. Le pigment jaune est fréquent chez les Reptiles, Poissons, Crustacés ; il est tantôt dissous, tantôt grenu ; dissous par exemple dans les bandes jaunes du Callionyme, grenu chez les Crustacés sur le bord latéral des anneaux du Palæmon, chez la Squille, le Pagure, dans le tissu conjonctif de l'Anatife.

A l'encontre des pigments de la série xanthique qui sont le plus souvent figurés, les pigments de la série cyanique, correspondant aux rayons les plus réfrangibles du spectre, sont habituellement dissous : tels sont ceux de la Scorpène, de la Belone (sel de cuivre). Le pigment violet du Crangon est cependant à l'état grenu. **Leydig** a vu que la parure du mâle *Rhodeus amarus* au moment des amours, notamment la bande bleue de la queue, est due à un pigment bleu, anguleux, aciculaire, comparable aux cristaux bleus de l'Écrevisse. D'après **Ehrmann** (1892), la couleur verte de la peau de la Grenouille est une couleur de mélange, formée de jaune et de bleu. Les champs jaunes sont produits par des cellules polygonales qui contiennent du pigment jaune, du pigment blanc et de faibles quantités de pigment iridisant.

Tous ces pigments de couleur variée, noirs ou bruns, rouges, jaunes, bleus et violets, sont contenus dans des chromatophores arrondis ou ramifiés de nature conjonctive.

Il faut ajouter à cette liste un certain nombre de pigments azotés, trouvés chez divers Invertébrés et Protistes : l' « actiniochrome », la « bonelline », la « polypérythrine », la « pentacrinine », l' « antédonine », la « janthinine », et enfin la « stentorine » bleue du *Stentor cæruleus* de **Ray-Lankester** (1873) et la « fabréine » de *Fabrea salina*. Cette dernière, d'après **Henneguy** (1890), **Donnasson et Fauré-Fremiet** (1911), se présente chez cet Infusoire sous la forme de granules noirs à reflets rougeâtres, que leur spectroscopie rapproche de la stentorine.

Pour terminer cette liste citons encore : l' « acide carminique » de

la Cochenille; la « pourpre » de la glande de *Purpura* et de *Murex*, qui n'est pas chimiquement connue, mais qui d'après de Negri, Raph. Dubois, Friedländer, Grynfeltt (1911), serait analogue à un indigo animal (de Negri, Raph. Dubois, Friendländer, cités par Grynfeltt); le pourpre rétinien, « rhodopsine « ou » érythropsine », propre aux bâtonnets.

DEUXIÈME PARTIE

FORMATION DES CELLULES PIGMENTAIRES

M. Prenant, dans son *Traité d'Histologie*, distingue (p. 587) les cellules chargées d'enclaves pigmentaires en deux catégories, selon que le pigment figuré y est accidentel ou constant. « On pourrait, dit-il, distinguer sous le nom de *cellules pigmentées* celles qui ne le présentent qu'accidentellement, et sous celui de *cellules pigmentaires* les cellules où le pigment est constant, et qui sont caractérisées par sa présence ». Cette distinction est parallèle à celle des cellules graissifiées et des cellules graisseuses. « La pigmentation, dans les cellules pigmentées, peut être considérée comme un accident de l'évolution de ces cellules, et a pu être qualifiée de « dégénérescence », « de maladie pigmentaire », car elle est souvent un symptôme prémonitoire de la mort de ces cellules. Elle est au contraire la finalité normale des cellules pigmentaires. Tandis que les premières peuvent être des éléments quelconques, épithéliaux, nerveux, mésenchymateux, quand on parle de cellule pigmentaire on comprend une espèce cellulaire déterminée, cellule mésenchymateuse nutritive et fixe; c'est du moins ainsi que nous voulons limiter l'emploi de ce mot. »

Une telle distinction a été rarement faite avec cette netteté. Cependant Alexander (1901), dans son étude de la pigmentation de l'oreille interne, a séparé les cellules pigmentaires vraies du labyrinthe et les cellules conjonctives pigmentées. Maass (1090) s'est inquiété des conditions dans lesquelles la pigmentation s'établit et a discuté la question de sa nature physiologique ou pathologique.

Plusieurs auteurs (**Bolk**, 1908, **d'Eternod et Robert**, 1908, **Weidenreich**, 1912), en insistant sur la spécialisation des vraies cellules pigmentaires, ont creusé le fossé qui les sépare des cellules accidentellement pigmentées.

La distinction, pour valable qu'elle soit au point de vue théorique, est cependant d'application difficile, quand il s'agit, à propos de chaque espèce de cellule chargée de pigment, de décider si on la rangera parmi les cellules pigmentaires véritables ou si on la reléguera au rang de simple cellule pigmentée.

Le doute n'est pas possible, quand il s'agit des grandes cellules pigmentaires situées dans le tissu conjonctif, dans le milieu intérieur des Vertébrés inférieurs et des Invertébrés. Elles représentent le type des cellules pigmentaires véritables. Mais devra-t-on considérer aussi comme telles les cellules épidermiques pourvues de pigment, les cellules de l'épithélium pigmenté de la rétine des Vertébrés, les cellules visuelles de beaucoup d'Invertébrés, et en général toutes les cellules épithéliales pigmentées? Il paraît légitime et même nécessaire de le faire, au moins pour certaines d'entre elles, pour les cellules de l'épithélium rétinien, pour les cellules visuelles des Invertébrés, chez lesquelles la présence du pigment est un caractère aussi constant que dans les cellules conjonctives pigmentaires. Déjà pour les cellules de l'épiderme des Vertébrés, la réponse devient plus incertaine, parce que nous aurons à discuter, à propos de cet épiderme, si le pigment qui s'y trouve a été fabriqué par les cellules épidermiques elles-mêmes, ou bien s'il n'est pas plutôt une matière d'importation, venue du tissu conjonctif sous-jacent et des cellules pigmentaires conjonctives qui y habitent.

On pourra exiger de la vraie cellule pigmentaire plusieurs caractères histophysiologiques, qui concourent à en faire des éléments absolument spécifiques. Le pigment doit y figurer comme enclave nécessaire et constante et n'y faire jamais défaut. Le pigment doit y avoir des propriétés morphologiques, physiques et chimiques déterminées ; il faut qu'il soit fixé dans sa forme cytologique et chimique, et qu'il y apparaisse comme un produit définitif, caractérisant par sa forme, sa couleur, ses

réactions la cellule qui le porte. Ce n'est en effet qu'à de pareilles cellules et à de semblable pigment qu'on pourra reconnaître une fonction précise et toujours la même, corrélative de la différenciation cellulaire spécifique.

Un grand nombre de cellules pourvues de pigment ne répondant pas à ces exigences seront rejetées hors du cadre des cellules pigmentaires et figureront seulement parmi les cellules pigmentées. Un leucocyte qui charrie temporairement tantôt un pigment tantôt un autre, qui l'abandonne pour plus loin en incorporer un autre, n'est pas une cellule pigmentaire. Un érythrocyte ou toute autre cellule frappée de dégénérescence pigmentaire n'est qu'une cellule accidentellement pigmentée. Une cellule du réticulum splénique, une cellule hépatique, qui se sont chargées d'un pigment ferrugineux aussi variable dans sa forme histologique que dans sa constitution chimique, peut n'être pas non plus considérée comme une cellule pigmentaire véritable. Nous pourrions multiplier ces exemples.

Enfermée dans les limites qui viennent d'être tracées, la notion de la cellule pigmentaire est assez précise, bien que dans la catégorie des vraies cellules pigmentaires des cellules très différentes puissent encore voisiner. Ce seront par exemple : des *cellules mésenchymateuses*, des *cellules épithéliales* et spécialement *épidermiques*, des *œufs*, des *cellules sensorielles* et particulièrement *visuelles*. Parmi ces divers éléments, les cellules mésenchymateuses occupent une toute première place, tant par leur généralité dans la série animale, que par la fixité de l'ensemble de leurs caractères et notamment de leur pigment. Aussi sont-ce elles qu'on a plus particulièrement en vue quand on parle de cellules pigmentaires.

I. — Revue descriptive des principales espèces de chromatocytes.

1° *Chromatocytes mésenchymateux.*

Les cellules mésenchymateuses ont reçu des appellations très diverses. On les a nommées tour à tour « chromatoblastes », « chromatophores » et plus rarement « mélanoblastes », « pigmentophores »

(**Negre**, 1906), « mélanocytes » (**d'Eternod**, 1908). Cette dernière dénomination, ou mieux peut-être celle plus générale de *chromatocytes*, nous semble la plus rationnelle, par symétrie avec les autres « cytes », et c'est elle que nous emploierons avec le terme habituel de cellules pigmentaires.

La spécificité des chromatocytes résulte de plusieurs considérations. C'est d'abord leur localisation.

Il suffit, pour se convaincre de cette localisation, d'avoir examiné par exemple le telson d'un Crustacé tel qu'une *Mysis*, où les chromatocytes sont en nombre déterminé et occupent dans l'axe de l'organe une position strictement médiane. Chez les Vertébrés, leur localisation n'est pas moins précise, ainsi qu'il résulte des recherches de **d'Eternod et Robert** (1908), **Bolk** (1908), **Weidenreich** (1912). Les chromatocytes ne sont pas, disent **d'Eternod et Robert**, des cellules quelconques chargées de pigment, ce sont des cellules conjonctives spéciales. Chez les Amphibiens et les Poissons, elles sont cantonnées dans des endroits déterminés : la peau, les organes des sens, le périnèvre et l'endonèvre, les méninges, les gaines vasculaires, le périmysium et l'endomysium, etc. Leur disposition métamérique est évidente chez les larves de Batraciens.

Cette disposition métamérique, les études de **Bolk** l'ont précisée pour les jeunes Téléostéens. Cet auteur a établi que les cellules pigmentaires y apparaissent en nombre fixe dans chaque segment et qu'elles sont disposées d'abord le long du corps en trois lignes longitudinales, une dorsale et médiane, deux autres latérales correspondant aux lignes latérales. Plus tard de nouvelles cellules pigmentaires se forment aux dépens de cellules conjonctives en apparence quelconques, mais par bandes transversales en même nombre que celui des segments. De même l'apparition et la disposition des cellules pigmentaires dans le canal neural et dans le canal hémal de la colonne vertébrale sont tout à fait régulières.

Weidenreich (1912) a étudié à un point de vue topographique le développement du pigment chez les larves de Vertébrés inférieurs, provenant d'œufs pigmentés ou apigmentés. Il a constaté que chez les premières (*Rana*, par exemple), la pigmentation primaire, provenant de l'œuf, est générale et diffuse, et qu'elle disparaît en faisant place à une pigmentation définitive qui est d'abord strictement tégumentaire. Chez les animaux provenant d'œufs apigmentés et chez lesquels il n'existe qu'une pigmentation secondaire (*Salamandra*, *Triton*), la pigmentation est dès le début tégumentaire et affecte une localisation caractéristique. On peut en effet, d'après **Weidenreich**, distinguer (fig. schématique 19 de son travail) quatre enveloppes ou toiles pigmentaires : 1° l'enveloppe cutanée, qui se subdivise elle-même en épidermique et dermique; 2° l'enveloppe périneurale

ou épineurale ; 3° l'enveloppe péricœlomatique ; 4° l'enveloppe périvasculaire. Il y a donc, d'après lui, une distribution topographique très précise des cellules pigmentaires.

La forme des chromatocytes, sur laquelle nous n'insisterons pas, est, chez une même espèce animale et dans une région déterminée du corps, extrêmement constante. Ce sont de grands éléments, tantôt polyédriques comme dans la *lamina fusca* de la choroïde des Vertébrés supérieurs, comme dans le foie des Amphibiens, tantôt abondamment étoilés et ramifiés comme dans la plupart des autres chromatocytes.

Leur structure histologique en fait de véritables organes, sinon de réels appareils. Ainsi les chromatocytes possèdent des nerfs moteurs propres, qui actionnent le protoplasma des chromatocytes et dont l'excitation provoque la contraction ou l'expansion de la cellule (**Brücke, Boll, Bert, Frédéricq, Colasanti, Klemensievicz, Krükenberg, Joubin** (1892), etc., et surtout **Ballowitz** (1893). Ce dernier auteur a suivi les fibres nerveuses jusqu'au niveau du chromatocyte lui-même ; il a montré qu'elles avaient sous leur dépendance les déplacements des granulations pigmentaires dans le cytoplasma et qu'elles représentaient par conséquent de vrais nerfs moteurs protoplasmiques. Du point de vue physiologique, **Carnot** (1897) a été amené à distinguer, dans les chromatophores de la Grenouille, des nerfs chromato-constricteurs et chromato-dilatateurs. De plus certains chromatocytes, ceux des Céphalopodes, sont pourvus de fibres musculaires radiées (**Blochmann, Phisalix**, 1892, **Solger**, 1897. 1898). Enfin ces mêmes chromatocytes sont entourés d'une sorte de capsule (**Phisalix**), sur laquelle sont appliquées extérieurement des cellules bordantes.

Avec cette structure est en rapport une propriété motrice toute spéciale, de contraction et d'expansion, dont **Brücke** (1851, 1852, 1881). **P. Bert** (1875), **Pouchet** (1876), et d'autres ont analysé le mécanisme et dont ils ont fait ressortir les curieux effets sur la coloration des téguments.

Enfin les chromatocytes ont une origine blastodermique spéciale. Quelques auteurs seulement, comme **Joubin** pour les chromatophores des Céphalopodes et **Ballowitz** (1893), pour ceux des Poissons, admettent une provenance ectodermique. Une origine épithéliale et ectodermique analogue a été soutenue pour les cellules pigmentaires du mélanosarcome choroïdien et même de la choroïde normale ainsi que pour celles des nævi. **Wieting et Hamdi** (1907), d'ailleurs contredits par **v. Szily** (1911), ont prétendu que la choroïde est incapable de former du pigment et ont attribué à l'épithélium pigmentaire de la rétine l'origine du pigment choroïdien. Tout en constatant que la plus grande partie du pigment choroïdien naît sur place, **v. Szily**,

après **W. H. Lewis**, a vu, en étudiant la pigmentogenèse dans la choroïde, le corps ciliaire et l'iris de l'embryon de Poulet et de l'embryon humain, que des cellules de l'épithélium rétinien parviennent dans le stroma conjonctif. **Dalla Favera** (1908) a de même attribué une origine épithéliale aux chromatophores des nævi.

La plupart des histologistes font provenir les chromatocytes de cellules conjonctives, leur reconnaissent par conséquent une origine mésenchymateuse. **Ehrmann** (1896), **Ehrmann et Oppenheim** (1903), **Düring** (1905) insistent particulièrement sur cette origine. **Erhmann** surtout s'est attaché à montrer, dans son grand travail de 1896, que, chez les Amphibiens, le mésenchyme est le premier foyer de la formation des cellules pigmentaires et du pigment et que ces cellules sont des éléments *sui generis*, tout à fait différents des leucocytes.

Cependant cette origine spécifique des chromatocytes n'a pas été admise, au moins pour les Vertébrés, par tous les auteurs. Le plus grand nombre même font dériver les cellules pigmentaires de leucocytes transformés, qui, après une période d'existence errante, se sont fixés et pigmentés. C'est l'opinion à laquelle se sont rangés **Metchnikoff** (1892), **H. Rabl** (1895), **Eycleshymer** (1906), **Ogneff** (1908), **Prenant** (1909), pour la peau des larves d'Amphibiens Urodèles, **Eberth** (1867), **Prenant** (1909), moi (1909) pour le foie de ces mêmes larves[1].

2° *Chromatocytes épithéliaux (épidermiques).*

La question de la pigmentation de l'épiderme des Vertébrés est une des plus controversées de l'histologie, et de celles qui ont donné lieu au plus grand nombre de travaux. Elle a été étudiée surtout sur la peau des Mammifères et des Oiseaux et sur celle des Batraciens.

Le problème est celui-ci. Ou bien les cellules épidermiques pigmentées fabriquent elles-mêmes leur pigment, soit directement soit indirectement aux dépens de l'hémoglobine ou même indépendamment de cette matière première; par conséquent elles peuvent être considérées comme de vraies cellules pigmentaires, comme des chromatocytes. Ou bien au contraire le pigment leur vient tout formé du dehors, du derme par exemple, et leur est cédé par les véritables chromatocytes sous-jacents à l'épiderme, qui ont pénétré secondairement dans cette assise; en ce cas les cellules épidermiques ne seraient plus que des éléments en quelque sorte passivement pigmentés. En d'autres termes le pigment épidermique est-il autochtone ou exogène? Les

1. Je crois plus profitable d'exposer les résultats de ces auteurs et de rappeler les miens à propos de la description de mes faits personnels.

partisans de l'une et l'autre opinions forment deux camps à peu près d'égale valeur numérique.

1° Voici quelques-uns des faits invoqués par les défenseurs de l'origine autochtone.

D'après **Retterer** (1887), **Pluschkoff** (1890), **Garcia** (1891), **Kaposi** (1891), **Caspary** (1891), le pigment des poils apparaît dans les cellules de la tige du poil alors que la gaine externe du poil et la papille pileuse n'en ont pas; il est donc formé par l'activité de ces cellules elles-mêmes. Les observations faites par **Schwalbe** (1892) chez les animaux à fourrure hibernale blanche, comparativement en hiver et en été, l'ont amené à adopter l'idée de l'origine autochtone du pigment. Plusieurs auteurs sont arrivés à la même opinion par la voie expérimentale. **Carnot et Deflandre** (1896) ont fait sur divers Mammifères des expériences de transplantation de peau noire sur peau blanche; les lambeaux transplantés conservent leur couleur; dans la peau blanche il se forme de nouvellles cellules pigmentées épidermiques. **L. Loeb** (1898-1899) transplante de la peau noire de Cobaye sur de la peau blanche et observe le passage de l'une à l'autre et la pigmentation de la seconde sans participation du derme. **Winkler** (1910), à la suite d'expériences analogues, a obtenu les mêmes résultats. **Post** (1893), ayant arraché des plumes noires, constate la régénération rapide de ces plumes et la production de pigment dans le germe de la plume sans intervention du derme; il conclut que les cellules épidermiques naissent dans l'épiderme même.

Grund (1903) a soumis des animaux à un éclairage intense ou à l'irradiation par les rayons X et a vu la peau se pigmenter; c'est l'épiderme qui forme lui-même son pigment amassé en une coiffe nucléaire qui regarde la surface de la peau; les chromatophores intra-épidermiques sont d'origine épidermique et ne sont pas des éléments conjonctifs immigrés. **Mertsching** (1889), **Jarisch** (1891, 1892), **Winkler** (1910) considèrent chez les Mammifères et chez les Batraciens les chromatophores comme des cellules épidermiques. Pour **Mertsching**, ils sont issus de cellules épithéliales pigmentées qui en se juxtaposant simulent une cellule pigmentaire ramifiée. Selon **Jarisch**, ce sont des cellules épidermiques agrandies; le pigment ne peut provenir du sang, car il n'y a pas encore de sang rouge chez la larve de Batracien au moment où l'épiderme se pigmente, le pigment ne peut avoir pénétré du derme dans l'épiderme, car le derme n'est pas encore formé; le pigment a une origine certainement épidermique dans la peau des Batraciens, dans la conjonction bulbaire du Bœuf, la peau de l'aisselle et du mamelon du blanc, la peau du nègre, le museau du Chat, les poils de l'Homme.

Adachi s'est rangé à la même opinion pour avoir constaté que, chez l'Homme et les Singes, les cellules pigmentaires conjonctives ne

peuvent jamais atteindre l'épithélium. **D'Evant** (1902) a examiné des embryons de Mammifères, des larves de Batraciens et des embryons d'Aplysie; il a vu que ces derniers sont d'abord incolores, et que les adultes ne possèdent de pigment que dans l'épiderme où par conséquent il a dû se former. **Winkler** (1910) a examiné la formation du pigment dans la queue régénérée des Amphibiens. Il constate que le pigment débute dans chaque cellule épidermique par une calotte périnucléaire qui devient de plus en plus importante. La cellule se ramifie, s'étend entre les cellules épidermiques, pousse des prolongements dans le derme sous-jacent où elle devient un chromatophore.

C'est par l'étude de la formation cytologique du pigment de l'épiderme que **Kromayer** (1893, 1897) a pris position dans la question; son opinion est très particulière, puisqu'il admet que le pigment est dû à la dégénérescence des fibrilles protoplasmiques épidermiques; il admet donc par là que les cellules épidermiques sont les chromatophores de l'épiderme. **V. Nathusius** (1894) a précisé davantage cette origine, en montrant que des fibrilles épidermiques dissociées des cellules du poil renfermaient dans leur intérieur des grains de pigments alignés. Mais cette opinion sur la genèse du pigment a été combattue à diverses reprises par **Ehrmann** (1891, 1892, 1894). L'opinion d'**Unna** (1889), partagée essentiellement par **Cohn** (1891) et par **Schwalbe** (1892, 1893), sur la nature des corps pigmentaires de l'épiderme est aussi très spéciale; pour **Unna** les cellules pigmentaires ramifiées de l'épiderme ne sont pas des formations cellulaires et ne sont que les moules pigmentés des fentes lymphatiques intercellulaires.

2° L'origine exogène, c'est-à-dire conjonctive et dermique du pigment de l'épiderme, a été tout autant soutenue que l'origine autochtone intra-épidermique. Rappelons que le processus, d'après cette opinion, consisterait essentiellement en ce que des cellules soit déjà pigmentées soit en puissance de pigmentation pénètrent du derme dans l'épiderme et cèdent leur pigment aux cellules épidermiques, qui par conséquent ne sont pigmentées que secondairement et passivement. Rappelons aussi que, suivant les auteurs, ces cellules immigrantes sont ou bien des leucocytes, ou bien des cellules conjonctives banales, ou bien enfin des cellules mésenchymateuses spécifiques. **Riehl** (1884), **Aeby** (1885), **Kölliker** (1887), **Halpern** (1891), et surtout **Ehrmann** (1885, 1891, 1892, 1903) ont conclu, par l'observation de la peau d'Homme adulte, à l'origine exogène. **Ehrmann et Oppenheim** (1903) ont soutenu que les mélanoblastes ou chromatophores, qui ne sont pas des leucocytes mais des cellules mésodermiques spéciales, se forment chez l'embryon à la limite de l'épiderme dans lequel ils poussent leurs prolongements et pénètrent; les auteurs

nient que ces chromatophores soient des images déformées de cellules épithéliales ou des moules des espaces intercellulaires.

Nothnagel (1885) est arrivé à la même conclusion en étudiant la peau des addisoniens, la peau du nègre et celle du scrotum chez le blanc; il a vu que, dans la maladie d'Addison, le pigment des cellules de la couche de Malpighi leur est apporté par des cellules pigmentaires dermiques, qui avoisinent les vaisseaux et qui prennent leur pigment dans le sang. **Karg** (1888) a fait des expériences de transplantation de peau analogues à celles de **Loeb**, mais est arrivé à une conclusion opposée; transplantant de la peau de blanc sur le nègre, il a vu que la peau greffée se pigmente par des chromatophores immigrés dans l'épiderme. **Kerbert** (1877) et **Eycleshymer** (1906), ont étudié, le premier des embryons de Serpent, le second des larves de l'Amphibien américain, *Necturus* : ils sont arrivés à un résultat très semblable. **Kerbert** a vu le pigment, il est vrai, se former d'emblée dans l'épiderme, mais il admet que les cellules pigmentaires préexistaient dans le derme sous la forme apigmentée et en cet état ont pénétré dans l'épiderme. **Eycleshymer** a trouvé dans l'épiderme deux sortes de cellules pigmentaires : l'une à peine rameuse et en général de forme pyramidale; l'autre richement ramifiée, la première sorte est pigmentée sur place dans l'épiderme et représente soit des cellules mésenchymateuses qui avant d'être pigmentées ont immigré dans l'épiderme, soit peut-être des cellules épithéliales modifiées; le second type est sûrement une cellule mésenchymateuse migratrice.

3° De la part de certains auteurs, **Caspary** (1891), **Eycleshymer**, l'opinion est moins exclusive, et les deux origines autochtone et exogène ont été regardées comme possibles. On vient de voir comment **Eycleshymer**, s'il admet que l'une des deux sortes de chromatophores qu'il distingue puisse être d'origine épidermique, affirme que l'autre du moins est sûrement une cellule immigrée. L'étude qu'a faite **Rosenstadt** (1897), de la formation du pigment chez les Décapodes et chez le Poulet, l'a rendu éclectique. D'une part, dans l'épithélium et dans l'ébauche de la dent de l'œuf du Poulet, dans l'épiderme des Mammifères ainsi que dans la rétinule de l'embryon des Décapodes, se trouvent des cellules pigmentaires, sans que des prolongements de chromatocytes conjonctifs y aient pénétré; le pigment y est autochtone et la formation pigmentaire est indépendante dans l'épithélium et dans le tissu conjonctif. Mais d'autre part, chez les Invertébrés et chez l'embryon de Poulet (sauf chez ce dernier pour l'épithélium et la dent de l'œuf) le pigment épidermique peut être apporté par des mélanoblastes mésenchymateux.

4° Si les partisans de l'origine exogène des chromatocytes épidermiques les font provenir de cellules mésenchymateuses, il s'est trouvé des auteurs pour admettre inversement que la source des chromato-

cytes mésenchymateux du derme et même de l'organisme entier est dans l'ectoderme et plus tard dans l'épiderme. Je rappelle les opinions relatées plus haut de **Joubin** et de **Ballowitz** sur l'origine ectodermique des chromatophores des Céphalopodes et des Poissons, celles de **Wieting et Hamdi**, **v. Szily** sur la formation des chromatocytes de la choroïde normale et du mélanosarcome choroïdien aux dépens de l'épithélium rétinien et celle de **Dalla Favera** sur la provenance épithéliale des cellules pigmentaires des nævi.

3° *Chromatocytes ovulaires*

L'œuf mûr et fécondable est pigmenté chez un assez grand nombre d'espèces animales. Dans la classe des Batraciens, tantôt les œufs sont colorés par le pigment (*Rana*, *Bufo*, *Pelobates*, *Siredon*), tantôt ils sont incolores, apigmentés (*Triton*, *Salamandra*). J'aurai l'occasion de revenir sur la disposition cytologique de ce pigment ovulaire.

Lors du développement de l'embryon aux dépens de cet œuf, les blastomères, et plus tard les cellules des feuillets blastodermiques, plus tard encore celles des organes déjà constitués, contiennent en plus ou moins grande abondance, suivant la nature des blastomères, des feuillets et des organes, un pigment qu'on peut appeler originel, puisque ces cellules le reçoivent en héritage de l'œuf comme une sorte de tare. C'est là ce qui constitue, chez les Batraciens par exemple, la pigmentation primaire de l'embryon. Elle doit être soigneusement distinguée de la pigmentation secondaire, si l'on veut comprendre le processus de la formation pigmentaire chez la larve d'Amphibien.

Plusieurs auteurs, notamment **Ehrmann** (1896) et **Weidenreich** (1912), se sont appliqués à l'étude de la pigmentation primaire chez les Batraciens et ont cherché à faire la part de ce qui lui revient dans la genèse du pigment larvaire. **Ehrmann**, dans une série absolument continue de superbes figures illustrant le développement de l'embryon de Batracien depuis l'œuf, nous fait assister chez deux espèces, l'une pigmentée (*Siredon*), l'autre apigmentée (*Triton*) à la genèse du pigment. Tandis que, chez l'espèce initialement pigmentée, toutes les premières ébauches organiques contiennent du pigment, chez celle qui est originellement privée de pigment, les fibres musculaires et le tissu conjonctif, les endothéliums des vaisseaux, du cœur et du péricarde, le système nerveux et ses dépendances et en général tous les tissus et organes sont dépourvus de pigment. Celui-ci n'y apparaît que secondairement et de la même façon que chez les embryons originellement pigmentés. Les premières

cellules pigmentaires secondaires, appartenant en propre à la larve et qui formeront tout le pigment du corps de l'adulte, apparaissent au-dessous de l'épiderme, et, comme il a été dit plus haut, représentent des cellules mésodermiques absolument spécifiques. Il en est de même chez l'embryon de la Couleuvre.

Weidenreich a fait chez plusieurs espèces (*Rana fusca* et *esculenta*, *Petromyzon fluviatilis*, *Triton cristatus* et *tæniatus*, *Salamandra maculosa* et *atra*) l'étude de l'œuf au point de vue du pigment. Il a distingué deux types, l'œuf apigmenté et l'œuf pigmenté. La plupart des Vertébrés ont des œufs dépourvus de pigment; chez les Batraciens les œufs de la Salamandre sont apigmentés et ceux des Tritons sont peu riches en pigment. Au contraire certains Dipnoïques et Ganoïdes (*Ceratodus*, *Acipenser*) et parmi les Batraciens les Grenouilles et l'Amblystome ont des œufs fortement pigmentés. Dans ce dernier cas, il existe donc une pigmentation primaire de la larve, originaire de l'œuf, qui doit être distinguée, comme **Ehrmann** l'a fait déjà, de la pigmentation secondaire. En consultant le tableau dressé par **Leydig** et **Knauer** des espèces de Batraciens, avec l'époque et les conditions de la ponte en regard de chaque espèce, on se rend compte de l'influence exercée par la température et par la lumière sur la pigmentation des œufs. La lecture de ce tableau apprend en effet que la pigmentation ovulaire est la plus marquée chez des espèces où la ponte est la plus précoce et se fait à une époque où la température est encore basse, chez celles aussi qui pondent dans des eaux peu profondes et dépourvues d'herbes; les espèces au contraire dont la ponte a lieu dans une saison déjà chaude et en eau profonde et très herbeuse ont des œufs clairs tout à fait incolores.

Ainsi l'œuf pigmenté peut transmettre aux cellules-filles qui résultent de sa segmentation du pigment, dont les cellules de la larve sont pour ainsi dire originellement entachées et dont elles auront à se débarrasser dans la suite du développement. L'activité propre de la cellule ovulaire suffit à expliquer l'origine de ce pigment. Cependant un auteur, **R. Wagner** (1910), s'est cru obligé de prouver que dans l'œuf de la Grenouille la pigmentation primaire est due à l'œuf même et ne vient pas des mélanoblastes du stroma de l'ovaire, qui auraient transporté le pigment dans le vitellus ovulaire. **Ehrmann** en effet, fidèle à une doctrine générale d'après laquelle tout pigment provient de mélanoblastes mésodermiques spéciaux, avait attribué à ceux de l'organisme maternel la production du pigment ovulaire.

Une dernière question pourrait encore se poser; elle sera d'ailleurs soulevée de nouveau plus loin. Peut-on admettre que tout le pigment primaire que contient une larve de Batracien avant toute pigmentation secondaire a été fourni par le pigment ovulaire initial, réparti entre toutes les cellules de la larve? Il est peu probable que la quan-

tité de pigment existant dans l'œuf suffise à pourvoir toute les cellules larvaires, et il semble bien que la somme des granulations pigmentaires contenues dans l'ensemble de ces cellules soit de beaucoup supérieure à celle des grains renfermés dans l'œuf. Il faudrait donc admettre que déjà la pigmentation primaire s'est compliquée d'une pigmentation secondaire, et que du nouveau pigment s'est ajouté dans les diverses cellules de la larve à celui qui y figurait déjà à titre de pigment primaire transmis par l'œuf.

4° *Chromatocytes sensoriels.*

Il y a sans doute bien d'autres catégories de vraies cellules pigmentaires, de véritables chromatocytes, que les chromatocytes mésenchymateux, épidermiques et ovulaires dont il vient d'être question. Pour en établir la liste avec certitude, et décider à propos de chaque espèce cellulaire pourvue de pigment si l'on a affaire à un chromatocyte vrai ou à une cellule fortuitement pigmentée, il faudrait disposer sur ces cellules de renseignements qui font le plus souvent défaut. Il est cependant une espèce cellulaire, qui, par la constance de sa pigmentation et par les caractères spécifiques de son pigment, mérite d'être ajoutée aux précédentes; ce sont les chromatocytes qu'on peut désigner sous le nom de sensoriels. On sait que d'une façon générale les cellules sensorielles sont pigmentées et que notamment les cellules visuelles présentent dans toute la série une pigmentation si constante et si particulière qu'on a pu se demander si la fonction pigmentaire n'était pas à la base de toute fonction visuelle. Dans les taches oculaires et dans les yeux plus parfaits des Invertébrés les cellules visuelles contiennent toujours du pigment. Chez les Vertébrés, le caractère pigmentaire n'appartient plus aux cellules sensorielles de la rétine ; il est devenu, par une sorte de dissociation fonctionnelle assurée par un développement embryologique particulier, l'apanage exclusif des cellules de l'épithélium pigmenté de la rétine. Ce n'est que dans la portion antérieure et non sensorielle de la rétine que les deux feuillets rétiniens ont conservé le caractère pigmentaire originel. La pigmentation des cellules sensorielles se retrouve d'ailleurs dans les yeux pinéaux et dans les yeux thermoscopiques des Vertébrés et des Invertébrés.

Il ne paraît y avoir aucun doute que les cellules visuelles et les cellules épithéliales rétiniennes fabriquent elles-mêmes leur pigment et sont par conséquent de vrais chromatocytes. C'est ce qui résulte de toutes nos connaissances sur le développement de ce pigment, dont la précocité, dans le cas par exemple de l'épithélium rétinien, est tout à fait remarquable, de ce que nous savons aussi sur les carac-

tères morphologiques et chimiques si particuliers du pigment visuel et rétinien. C'est d'ailleurs la conclusion à laquelle sont arrivés certains auteurs, tels que **Rosenstadt** (1897), qui chez l'embryon de Décapode a vu que la pigmentation des cellules de la rétinula préexistait à toute intrusion de cellules conjonctives dans l'œil.

II. — Recherches personnelles.

Mes observations, relatives à l'origine des cellules pigmentaires, ont porté sur deux objets, le foie des Amphibiens et la queue des larves de ces animaux.

1° *Étude du foie des Amphibiens.*

J'ai établi, dans ma note antérieure (1907), que dans le foie des Urodèles les cellules pigmentaires dérivent des leucocytes à noyau polymorphe de la couche lymphoïde superficielle et des travées lymphoïdes profondes, qui émanent de cette dernière. Les leucocytes s'amassent aux carrefours de ces travées, pour former des îlots dans lesquels un certain nombre d'entre eux, véritables pigmentoblastes ou cellules prépigmentaires, subissent la transformation pigmentaire.

Comme l'origine leucocytaire des chromatocytes dans le foie des Amphibiens a été contestée tout récemment par **Weidenreich** (1912), je désire maintenant préciser davantage certains points et donner à l'appui des figures qui n'avaient pu paraître dans ma note préliminaire [1].

On sait par les recherches d'**Eberth** (1867), de **Pilliet** (1889), de **Göppert** (1891), par les miennes (1907) et par beaucoup d'autres, que chez les Amphibiens le foie est traversé par un réseau de travées conjonctivo-vasculaires, riches en leucocytes et en cellules pigmentaires. Les leucocytes et les cellules pigmentaires s'amassent aux point nodaux de ce réseau, aux carrefours de ces voies conjonctivo-vasculaires, en îlots plus ou moins importants. De plus, on sait aussi qu'à la périphérie du

1. Je n'ai étudié dans le foie des Amphibiens que les cellules leucocytaires et vasculaires, et j'ai laissé de côté les cellules hépatiques.

foie, chez les Amphibiens Urodèles et chez la larve de certains Anoures (*Alytes*), règne une couche lymphoïde superficielle, formée de leucocytes variés et de quelques cellules pigmentaires. Les travées lymphoïdes, conjonctivales et vasculaires, qui traversent le foie en tous sens, confluent à la périphérie dans cette couche lymphoïde superficielle, qui, comme l'atteste l'existence de formes leucocytaires jeunes et de nombreuses divisions tant amitotiques que mitotiques, doit être considérée

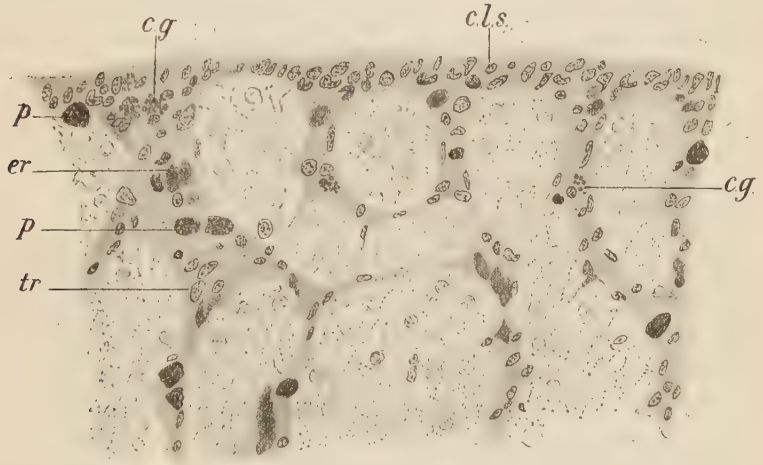

Fig. I. — *Foie d'une larve d'*Alytes *en métamorphose* (moignon de la queue long de 4 mm.). — *c.l.s.*, couche lymphoïde superficielle; — *t.r.*, travées lymphoïdes et vasculaires qui en dépendent et se continuent avec cette couche; — *p.*, masses pigmentaires; — *er.*, érythrocytes; — *c.g.*, cellules à grains colorés en vert. — Liq. de Bouin; éosine, fer, vert-lumière (× 250).

comme la zone germinative et la matrice de tous les leucocytes répandus dans les travées intrahépatiques. Cette couche superficielle lymphoïde n'est pas vasculaire, mais on peut dire que les vaisseaux du foie y trouvent en quelque sorte leur fermeture. Car on ne peut apercevoir, aux confins de la couche lymphoïde superficielle et des travées qui rayonnent vers cette couche normalement à la surface du foie, aucune ligne de démarcation tranchée (Fig. I). Les leucocytes de la couche lymphoïde superficielle s'engagent dans les vaisseaux sans paraître avoir de paroi à traverser. Dans les travées vasculo-conjonctives on retrouve tous les éléments de la couche superficielle, seulement en général plus avancés dans leur évolution

ou involution. D'autre part on constate la présence d'érythrocytes en pleine zone lymphoïde périphérique. On peut, il semble, considérer par conséquent cette zone comme une sorte de lac sanguin périphérique obturé par les leucocytes, comparable en somme au sinus lymphatique périphérique des ganglions par rapport aux sinus caverneux.

J'ai constaté que les leucocytes de la couche lymphoïde superficielle et des travées lymphoïdes du réseau conjonctivo-vasculaire se transforment en cellules pigmentaires. La transformation, assez discrète dans la couche superficielle, est au contraire très importante dans les travées, et surtout au niveau des carrefours; là elle donne lieu à des îlots de cellules pigmentaires qui sont plus ou moins considérables, suivant une foule de circonstances que je n'ai eu ni le loisir, ni d'ailleurs l'intention de déterminer, mais qu'il serait intéressant de rechercher.

Le leucocyte ou cellule prépigmentaire, qu'on pourrait appeler aussi chromotoblaste, chromatoblaste, puisqu'il précède le chromatocyte, présente des caractères bien définis (Fig. II, *l*). C'est un élément à noyau polymorphe, composé de trois lobes ou davantage. Il présente le centre cellulaire bien connu pour les leucocytes des Amphibiens Urodèles, constitué par un diplosome entouré d'un aster à rayons peu nombreux. Le leucocyte prépigmentaire est souvent, sinon toujours, un leucocyte granuleux, un granulocyte, mais un granulocyte assez particulier. Les granulations assez fines, toutes égales, n'occupent pas en général tout le corps cellulaire, mais seulement une région plus ou moins étendue du corps cytoplasmique. Leur caractère de colorabilité, leur forme parfaitement arrondie, paraissent les éloigner à la fois des granulations basophiles et des granulations acidophiles. Elles se colorent avec élection parfaite par le cristal-violet dans les préparations réussies faites par la méthode de Benda, si bien que l'on peut se demander si elles ne sont pas de nature mitochondriale. Nous retrouverons du reste cette question à propos de la formation cytologique des grains de pigment.

La transformation du leucocyte prépigmentaire est marquée par les phénomènes suivants, que j'ai indiqués déjà dans ma

note préliminaire et sur lesquels M. Prenant (1909) a insisté. Le noyau polymorphe devient un noyau entier, dès que des grains pigmentaires ont paru dans la cellule (Fig. II, Fig. III, *A*). Le centre cellulaire persiste mais est souvent de moins en moins visible, caché qu'il est par l'accumulation de pigment. La cellule grandit beaucoup, triple ou quadruple son diamètre

Fig. II. — *Foie de* Triton alpestris. *Ilot de cellules pigmentaires, et de leucocytes en voie de transformation pigmentaire.* — *c.p.*, cellules pigmentaires, à noyau arrondi, entier *n.*, les unes déjà remplies de pigment, les autres n'en contenant encore que très peu (*c.p'.*); — *l.*, leucocytes à noyau polymorphe et avec centre cellulaire; — *v.*, vaisseaux sanguins, aux angles du carrefour conjonctivo-vasculaire qui contient l'îlot de cellules pigmentaires; — *g.r.*, globules rouges; — *c.h.*, cellules hépatiques. — En *A*, une cellule pigmentaire d'un autre îlot avec centre cellulaire. — Liq. de Bouin; fer, éosine, vert-lumière (× 500).

et devient un grand élément de forme polyédrique assez régulière. Il n'est pas impossible que plusieurs leucocytes produisent en s'accolant (Fig. III, *B*) une cellule pigmentaire géante plurinucléée. D'ailleurs, dans les îlots pigmentaires, les limites des cellules sont parfois assez difficiles à distinguer. La pigmentation, qui est le signe principal de la transformation, est d'abord

très discrète, localisée à une région très circonscrite du corps cellulaire où paraissent quelques granules seulement ($c.p^1$.). Elle envahit ensuite l'élément tout entier ($c.p.$). Avant que cet envahissement soit complet, on peut fréquemment voir des cellules à la fois granuleuses et pigmentaires; tantôt les granules colorables occupent dans la cellule un coin à part (fig. 23); tantôt au contraire ils sont mélangés aux grains de pigment (fig. 24); la seconde disposition succède sans doute à la première. Le seul détail de structure qu'il soit pour le moment nécessaire de signaler encore, c'est la présence, dans ces grandes cellules pigmentaires d'origine leucocytaire, de boules de grandeur variable, pour lesquelles je pourrai prouver plus loin qu'elles dérivent d'érythrocytes phagocytés. A ces boules sont mêlées fréquemment des sphérules plus petites et plus intensément colorables, dont l'origine est sans doute différente. Je ne décrirai pas actuellement avec plus de détails la cellule pigmentaire du foie d'Amphibien, sur laquelle il me faudra revenir dans le chapitre consacré à la formation cytologique du pigment.

Weidenreich (1912) [p. 120] a élevé des objections contre l'origine leucocytaire des cellules pigmentaires. « Maintenant encore un mot, dit-il, sur la provenance des cellules pigmentaires que **Prenant** récemment a tenté d'élucider. D'après lui, elles naissent dans le foie comme dans la queue des larves d'Amphibiens aux dépens d'éléments cellulaires, qui doivent être regardés comme des leucocytes. Je tiens cette interprétation pour inexacte. Manifestement **Prenant** n'a pas examiné de stades de développement très précoces; là en effet on peut facilement montrer que les chromatophores paraissent d'abord dans une région du corps et dans un tissu, où il ne peut être question de leucocytes; dans le foie on ne peut en déceler l'existence que bien après qu'ils se sont répandus dans les quatre membranes enveloppantes ci-dessus décrites. » Plus loin **Weidenreich** conteste l'origine du pigment aux dépens d'érythrocytes phagocytés. Il suggère l'idée que les cellules pigmentaires du foie, « rappellent beaucoup les cellules étoilées de Kupffer » et peuvent comme elles posséder une propriété phagocytaire.

Je dois maintenir qu'une partie des cellules pigmentaires du foie des Amphibiens proviennent des leucocytes de la couche lymphoïde et des leucocytes semblables répandus dans les travées lympho-vasculaires. C'était là la seule source dont il était question dans ma note préliminaire, la seule aussi que M. **Prenant** (1909) ait invoquée. Pour les cellules pigmentaires de la couche lymphoïde et pour une part de celles des îlots pigmentaires profonds, il n'y a que cette origine de possible; car dans la couche lymphoïde du foie il n'existe que des leucocytes, et on n'y trouve ni cellules de Kupffer ni tout autre élément cellulaire qu'on puisse prendre comme point de départ de l'évolution pigmentaire.

Il en est autrement dans la profondeur du foie, où existent des vaisseaux sanguins. Il y a, au niveau des vaisseaux du foie, tant chez les Amphibiens que chez les autres Vertébrés, quatre sortes de cellules qu'on a voulu distinguer les unes des autres mais qui coïncident peut-être en partie les unes avec les autres et peuvent être réduites à un moindre nombre d'espèces cellulaires. Ce sont : les cellules endothéliales de la paroi vasculaire, les cellules de Kupffer, les cellules intra-vasculaires du foie, des leucocytes circulants[1]. Chacune de ces espèces cellulaires pourrait être une cellule pigmentaire initiale.

On sait que les cellules de Kupffer sont de grands éléments rameux, allongés suivant l'axe du capillaire sanguin, dans la lumière duquel ils font saillie et où ils envoient leurs prolongements; elles sont douées d'un pouvoir phagocytaire très marqué et peuvent contenir des enclaves naturelles (érythrocytes, leucocytes, pigments) ou bien des corps injectés dans la circulation. Ces cellules ont été interprétées de deux façons différentes. Pour **Kupffer** lui-même, pour **Browicz** et pour d'autres histologistes, les cellules de Kupffer sont différentes des cellules endothéliales, et certains les ont considérées comme correspondant aux cellules en panier des glandes ordinaires. Selon d'autres (**Nathan**, 1908, par exemple), cellules endothéliales, et cellules de

1. Je ne puis évidemment songer à exposer cette question dans toute son ampleur, et ne la traiterai que dans la mesure où elle est intéressante pour mon sujet.

Kupffer sont, chez les Vertébrés inférieurs notamment, une seule et même chose. **Browicz** (1900), **Heinz** (1901), **Nathan** (1908), **Segestrale** (1910) ont concilié très heureusement ces deux interprétations, en admettant avec assez de raison (semblera-t-il à qui se souvient des propriétés phagocytaires énergiques dont les endothéliums vasculaires jouissent en général) que les cellules de Kupffer sont l'état actif, activement phagocytaire, des cellules endothéliales ordinaires qui ne sont que la forme de repos.

Les cellules intravasculaires du foie sont de grandes cellules, différant des précédentes parce qu'elles sont séparées de la paroi vasculaire, à laquelle elles n'adhèrent tout au plus que par un mince prolongement; elles sont donc franchement intravasculaires; comme les cellules de Kupffer, elles sont énergiquement phagocytaires et charrient des leucocytes, des érythrocytes, du pigment et des corps solides variés. Ce sont ces cellules intravasculaires qu'ont décrites **Silbermann** (1891) dans le sang ictérique, **Naunyn et Minkowsky** (1885, 1886) dans le foie du Canard et de l'Oie, **Löwit** (1889) dans celui de la Grenouille, **Kupffer** (1899) dans le foie des Mammifères, **Browicz** dans celui de l'Homme, etc. Il est possible que ces cellules ne soient autres que de grands leucocytes circulants, échoués en quelque sorte dans le réseau capillaire hépatique.

Je crois que, concurremment avec les leucocytes de la couche et des travées lymphoïdes, les cellules endothéliales actives, c'est-à-dire les cellules de Kupffer d'une part, de grands leucocytes circulants ou cellules intravasculaires du foie d'autre part, sont sujets à une transformation en cellules pigmentaires.

Les cellules de Kupffer se présentent, sur les nombreuses coupes que j'ai pu examiner, préparées par les méthodes les plus variées, avec des caractères tout à fait particuliers (Fig. III, *C*). Ce sont de grands éléments allongés, rameux, dont le corps cellulaire et le noyau proéminent dans la lumière du canal vasculaire, à travers laquelle ils jettent leurs prolongements de l'une à l'autre rive du canal. Ce corps cellulaire et ces prolongements renferment normalement et constamment, dans le foie des Amphibiens, des boules ou grains plus ou moins nombreux

Fig. III. — *Cellules pigmentaires du foie des Amphibiens.*

A, *B*. Cellules pigmentaires provenant des leucocytes de la couche et des travées lymphoïdes: — *A*. Cellule pigmentaire de la couche lymphoïde superficielle, avec deux lobes nucléaires, en voie de transformation en cellule pigmentaire uninucléée. *Triton alpestris*. — Liquide de Perenyi; hématoxyline-éosine (× 500).

B. Groupe de trois jeunes cellules pigmentaires accolées, l'une uninucléée; elles se trouvaient dans un îlot lymphoïde parmi des leucocytes à noyau polymorphe, dont elles ont la forme et la disposition et dont elles dérivent certainement. Même préparation, (× 500).

C. Cellules de Kupffer pigmentées, *c.k.*, dans un vaisseau sanguin *v.s.*; — les cellules *c.k.p.*, sont déjà fortement chargées de pigment, *p.*, et renferment en outre des boules colorables, *b.* dérivant d'érythrocytes phagocytés, *er. Triton*, après intoxication par la toluylendiamine. — Liquide de Flemming; safranine, vert lumière (× 750).

D. Cellules hépatiques *c.h.* et vaisseaux sanguins *v.s.*, avec cellules de Kupffer *c.k.* Les cellules hépatiques et les cellules de Kupffer sont remarquablement vacuolisées par une substance qui n'est pas la graisse. Certaines cellules hépatiques *c.h*¹., sont multinucléées et géantes. Dans les cellules de Kupffer se trouvent : du pigment, *p.*, des boules ou grains colorables, *b.*, qui n'occupent pas nécessairement les vacuoles, et des érythrocytes dégénérés *er*¹; — *er.*, érythrocytes libres. *Bufo vulgaris* empoisonné par la toluylendiamine. Liq. de Flemming; safranine, vert-lumière (× 750).

E. Cellule intravasculaire pigmentée, du type des cellules mûriformes, *c.m.*; — *c.h.*, cellule hépatique; — *v.s.*, vaisseau sanguin; — *c.k.*, cellule de Kupffer. *Rana esculenta* (hiver). — Liq. de Flemming; safranine (× 750).

de taille variable, basophiles, sidérophiles, fuchsinophiles dans la méthode d'Altmann, colorables en violet par le procédé de Benda, etc., bref électivement et intensément colorables (Fig. III, *C*, *D*, *E*). La quantité et la taille de ces grains ou boules augmentent dans un grand nombre de circonstances, dans celles notamment où l'hémolyse a été abondante (intoxication par la toluylendiamine, injection intra-vasculaire d'eau distillée, etc.). Outre ces sphérules ou grains, la cellule contient souvent, surtout après une action hémolytique, des grains de pigment soit isolés soit agglomérés en mottes pigmentaires, dont les relations génétiques et topographiques avec les sphérules basophiles seront précisées plus tard. Sphérules colorables et grains pigmentaires peuvent d'ailleurs être libres dans la lumière vasculaire, soit qu'ils y soient parvenus tels quels, soit qu'ils aient été mis en liberté par la destruction de la cellule, ou par toute autre cause que je ne puis déterminer. Chargée de ces sphérules et de ces grains pigmentaires, la cellule de Kupffer grandit, dilate le canal vasculaire à l'endroit où elle se trouve et qu'elle obture plus ou moins complètement, ou s'y creuse une niche latérale. Les sphérules y diminuent de plus en plus de nombre; les grains pigmentaires y deviennent au contraire de plus en plus nombreux, et la cellule de Kupffer, en régularisant plus ou moins parfaitement sa forme, se transforme ainsi en une cellule pigmentaire (Fig. III, *C*, *ckp*). Toutefois ce chromatocyte d'origine kupfférienne me paraît différer du chromatocyte de provenance lymphoïde par plusieurs caractères. Sa forme n'est jamais aussi régulièrement polyédrique, et rappelle toujours plus ou moins la forme allongée et rameuse de la cellule de Kupffer initiale. De plus, on n'y trouve guère ou pas ces grosses boules qui trouent d'autant de taches claires et arrondies le champ sombre et pigmenté des grands chromatocytes d'origine lymphoïde et que j'ai annoncées par anticipation comme les restes d'érythrocytes phagocytés. Voilà donc une deuxième sorte de cellules pigmentaires, issue de cellules de Kupffer.

Mais il en est sans doute encore une troisième, qui provient des grands leucocytes mononucléaires circulants, ou cellules

intravasculaires (Fig. III, *E*). Les leucocytes polymorphes, qui sont nés sur place ou qui proviennent tout au plus de la couche lymphoïde superficielle, sont situés en dehors de la paroi vasculaire et ne semblent jamais devoir figurer comme cellules intravasculaires. Mais il est deux catégories bien différentes entre elles de leucocytes mononucléaires intravasculaires dont il faut tenir compte. Les uns sont des leucocytes granuleux ou granulocytes, dont le corps cellulaire allongé, traînant dans la cavité vasculaire, est bourré de granulations assez petites et régulières, basophiles, fuchsinophiles par la méthode d'Altmann, qu'on ne doit pas confondre avec les sphérules beaucoup plus grosses des cellules de Kupffer. Les autres sont des leucocytes de forme générale arrondie, logeant un nombre variable de boules ou vésicules qui, proéminant à la surface de l'élément, lui donnent un aspect mûriforme; à ces cellules, qu'on trouve dans bien d'autres organes surtout chez la larve, et dont il sera amplement question plus loin, nous donnons le nom de « cellules mûriformes ». (Fig. III, *E*, *cm.*) La première catégorie, les granulocytes, n'intervient pas dans l'origine des cellules pigmentaires. La deuxième au contraire, les cellules mûriformes, aboutit à la cellule pigmentaire en laquelle elle se transforme par un processus que nous décrirons en détail dans la queue du tétard.

En somme, nous ne reconnaissons pas aux cellules pigmentaires du foie des Amphibiens une provenance univoque, mais nous croyons qu'elles peuvent tirer leur origine de trois sortes différentes de cellules prépigmentaires : les leucocytes polynucléaires de la couche lymphoïde superficielle et des travées lymphoïdes; les cellules de Kupffer ou cellules endothéliales actives; les cellules intravasculaires ou leucocytes mononucléaires et particulièrement les leucocytes dits cellules mûriformes. Il est possible que les trois modes de développement ne se fassent pas concurrence et n'existent pas simultanément, et qu'il y ait entre eux un balancement dépendant des conditions extrinsèques et intrinsèques (saison, repos ou activité générale, alimentation ou jeûne, intégrité des globules sanguins ou hémolyse, etc.). Ainsi s'expliquerait la diversité d'aspect

que présentent les foies d'Amphibiens examinés dans différentes conditions, au point de vue de l'abondance, de la forme des cellules pigmentaires et de leur répartition. Tantôt en effet le foie est très pauvre en cellules pigmentaires; celles-ci, de forme irrégulière et de petite dimension, ne forment pas d'îlots compacts et sont semées isolément de distance en distance au niveau des vaisseaux. Tantôt au contraire les cellules pigmentaires représentent la moitié de la masse du parenchyme hépatique; elles sont agglomérées en îlots qui se touchent presque les uns les autres, et elles sont de grande taille et de forme régulière. Entre ces deux cas extrêmes il y a tous les états intermédiaires. Le premier cas est habituellement celui des Anoures, qu'on sait manquer de couche lymphoïde périphérique; il est donc probable que les cellules pigmentaires ordinairement rares et peu développées que présente le foie de ces animaux doivent leur origine surtout aux cellules de Kupffer et aux leucocytes intravasculaires. Le second cas est surtout celui des Urodèles, chez lesquels en raison de l'existence de la couche périphérique et des traînées lymphoïdes, on peut penser que les grandes cellules pigmentaires et les vastes îlots qu'elles forment sont en grande partie de provenance lymphoïde. Nous pourrions décrire tous ces aspects d'après de nombreuses préparations empruntées à un grand nombre d'espèces et à des individus pris à différents moments de l'année, dans diverses conditions physiologiques et pathologiques. Mais comme ce matériel n'a pas été recueilli assez systématiquement pour que son étude ait un sens biologique et zoologique, nous croyons que la description de ces préparations n'aurait que l'avantage de la facilité et encourrerait le reproche d'inutilité.

2° *Étude de la queue des têtards d'Amphibiens.*

La queue des têtards offre, pour l'étude des cellules pigmentaires et du pigment et en général pour toute recherche histologique ou cytologique, un avantage inappréciable. C'est qu'elle permet l'examen à l'état frais, avec ou sans coloration vitale; par conséquent se trouvent ainsi écartées les causes d'erreur

qui proviennent et de la fixation et des manipulations nécessaires pour la confection de coupes. C'est grâce à l'examen direct de la queue des têtards après coloration vitale que j'ai pu faire l'observation de détails structuraux importants, qui ont échappé à tous mes devanciers, dont les recherches ont eu pour base unique la méthode des coupes. Il ne sera question dans ce chapitre que des faits qui se rapportent à l'origine des cellules pigmentaires, et je laisserai pour les chapitres suivants ceux qui ont trait à la formation cytologique du pigment.

A. *Historique*. — L'étude de la queue des têtards a été entreprise par un assez grand nombre d'auteurs. Cependant l'origine des cellules pigmentaires et du pigment paraît avoir été de leur part une médiocre préoccupation: ils se sont intéressés le plus souvent aux causes générales de la métamorphose et ils ont eu en vue surtout les phénomènes d'atrophie des tissus et des organes de la queue pendant la métamorphose, et plus spécialement la régression du tissu musculaire.

Des mémoires de **Bataillon** (1891), d'**Anglas** (1904), il n'y a à peu près rien à retenir au point de vue qui nous occupe. **Bataillon** se contente de dire que les leucocytes pénètrent dans l'épiderme et s'emparent du pigment.

Le travail de **Duesberg** (1905), fait uniquement par la méthode des coupes, renferme bien des imperfections, car par exemple les figures et la description consacrées à la régression musculaire laissent beaucoup à désirer, et contient bien des lacunes, puisqu'il n'y est jamais question de pigment et que l'auteur, sans prononcer ce nom, parle seulement de masses brunâtres.

Barfurth (1887), **Looss** (1889), **Noetzel** (1895), sont assez brefs sur la question du pigment. Les cellulaires pigmentaires intraépidermiques ou chromatophores se trouvent, d'après **Barfurth**, à tous les stades de la régression de la queue, et augmenteraient plutôt que de diminuer. Il en est de même des cellules pigmentaires du derme et du tissu sous-jacent. En dehors des cellules il peut y avoir du pigment libre, imputable à une dégénérescence pigmentaire. **Looss** s'est occupé surtout du rôle des leucocytes dans la régression des tissus dégénérés de la queue, rôle qui lui paraît très faible et consiste surtout dans l'élimination des produits de déchet et notamment du pigment rendu libre par la destruction des tissus. Son travail renferme des données intéressantes sur certaines cellules intraépidermiques, qu'il regarde comme des cellules épidermiques dégénérées. Ce sont des corps déjà signalés par **Barfurth**, nucléés, dont les

noyaux sont en voie de désagrégation; ils renferment des boules colorables et du pigment. **Looss** a constaté que les chromatophores de l'épiderme immigrent dans le tissu conjonctif. **Noetzel** a vu que les chromatophores épidermiques sont de grands éléments ramifiés situés dans la couche épithéliale profonde. Dans l'épiderme en régression, ils sont ratatinés parfois au point d'avoir perdu tous leurs prolongements. Il existe dans le tissu conjonctif de nombreux chromatophores semblables. **Noetzel** précise les données de **Looss** sur les cellules épidermiques dégénérées. Leur contenu est formé d'un noyau en dégénérescence, gonflé ou pigmenté, d'une masse homogène colorable par la safranine, ou à sa place de boules brunes ou colorées en rouge, ou enfin de petites sphérules; il y existe en outre de nombreux granules pigmentaires. Ces éléments sont d'autant plus nombreux que la régression de la queue est plus avancée. Ils laissent derrière eux en se détruisant des amas de chromatine et de granules pigmentaires qui remplissent les espaces interstitiels, intercellulaires de l'épiderme.

Dans son livre sur la pathologie comparée de l'inflammation **Metchnikoff** (1892) consacre quelques pages à l'étude de la queue des têtards d'Axolotl et de *Bombinator*, enflammée par cautérisation avec le nitrate d'argent. Il a constaté le fait important de la fixation des leucocytes mobiles et errants et leur transformation en cellules fixes du tissu conjonctif. Ce fait, il l'illustre par les figures 46 et suivantes du texte. De plus dans la première figure de sa planche I, qui représente un point enflammé de la nageoire caudale d'une larve de *Bombinator*, se trouvent très exactement représentées les cellules phagocytes, bourrées de globules rouges, et contenant du pigment, qui ont été décrites par d'autres auteurs dans la queue et dans d'autres organes de la larve de Batraciens et que nous appellerons plus loin cellules mûriformes. Cette même figure montre aussi une cellule fixe conjonctive ayant englobé un érythrocyte.

Metchnikoff (*Biolog. Centralblatt*, 1883) avait cru d'abord aux propriétés phagocytaires des cellules fixes, dont cette figure donnerait une nouvelle preuve. Mais il revient sur cette interprétation, qu'il modifie en disant que, si ces cellules sont trouvées renfermant des érythrocytes ou d'autres corps étrangers, c'est que ces corps ont été englobés dans un état antérieur du développement, alors que ces cellules fixes étaient encore phagocytes mobiles. Ces faits paraissent donc une nouvelle preuve du passage des cellules migratrices à l'état d'éléments fixes. Il ne faut pas croire cependant que toutes les cellules mobiles se transforment en cellules étoilées fixes. Beaucoup d'entre elles périssent et sont englobées par d'autres phagocytes. Plusieurs pénètrent dans l'épiderme et de là tombent au dehors. D'autres passent dans les vaisseaux lymphatiques. En somme

Metchnikoff, par l'irritation expérimentale de la queue de têtard, a produit et observé des faits qui sont, localisés et exagérés, de même nature que ceux que présente la queue normale du têtard au cours de la métamorphose.

Dans son étude de la régression de la queue chez les têtards des Anoures, **Guieysse** (1905) n'a étudié que peu les cellules pigmentaires et reconnaît d'ailleurs que « parmi les cellules difficiles à interpréter, il n'y en a pas de plus difficiles que les cellules pigmentaires ». Il admet qu'à la fin de la régression le pigment s'égrène, et qu'il est repris par les cellules migratrices. Il se dépose du pigment dans toutes les cellules qui doivent disparaître. Il faut donc distinguer les grandes cellules pigmentaires, qui perdent peu à peu leur pigment, et les cellules qui se pigmentent avant leur dégénérescence. C'est en somme la distinction, faite par M. **Prenant** dans son livre et que nous avons acceptée, des cellules pigmentaires et des cellules pigmentées.

Il n'y a à relever, comme pouvant nous intéresser, dans le grand travail de **Mercier** (1906), que quelques données éparses. Il dit (p. 71) que dans un têtard de *Rana temporaria* encore jeune, et dépourvu de pattes postérieures, les cellules épithéliales de la queue sont en état embryonnaire et renferment des granules vitellins colorables en noir par l'osmium. Il ne s'agit certainement pas de granules vitellins au sens propre du mot, mais de graisse véritable ; car la vitelline ne se teint pas en noir par ce réactif. Dans sa figure 14, l'auteur représente un leucocyte qui a phagocyté une « cellule pigmentaire ». Disons tout de suite que jamais nous n'avons trouvé aux leucocytes un tel appétit et un goût si dépravé, car bien certainement ils n'englobent jamais des cellules pigmentaires entières. Il s'agit évidemment dans cette observation d'un leucocyte (cellule mûriforme) en voie de transformation pigmentaire, comme je le décrirai ci-après.

Si les études d'ensemble faites sur la queue des têtards n'ont apporté que peu de résultats intéressants à la question des cellules pigmentaires et du pigment, il n'en est pas de même de certains travaux consacrés spécialement à cette étude et où la queue de têtard est employée comme matériel d'observations. Ce sont les mémoires de **Kodis** (1889), de **Jarisch** (1891, 1892), et surtout de **H. Rabl** (1895) et de **Fischel** (1901).

Il faut ajouter à cette bibliographie deux mémoires de **Reuter** (1900), et de **Reichenow** (1909), qui nous intéressent, bien qu'ils portent sur l'intestin de la larve, parce que nous avons étudié aussi l'intestin et que l'on y trouve les mêmes cellules mûriformes que nous aurons à décrire dans la nageoire caudale.

Il me paraît plus avantageux de rendre compte des résultats de

ces travaux en décrivant les faits que j'ai observés, parce qu'ils ont avec ces faits personnels les rapports les plus étroits.

B. *Observations personnelles.* — J'étudierai séparément : le tissu propre (lophioderme) de la membrane natatoire de la queue ; l'épiderme caudal. Je laisserai de côté les autres tissus (musculaire, nerveux, cordal) dans lequels il ne se forme pas de véritables cellules pigmentaires et où il ne se produit qu'une pigmentation tardive et dégénérative.

1° *Chromatocytes conjonctifs.* — La première donnée qu'il me paraît nécessaire d'établir, c'est la parenté étroite qui lie bien certainement entre eux tous les éléments du tissu conjonctif propre (lophioderme) de la membrane natatoire caudale. La figure 1 est destinée à montrer sur le vivant, après coloration du têtard entier par le rouge neutre, cette parenté cellulaire. Elle groupe dans un espace restreint les diverses espèces cellulaires qu'on peut rencontrer et distinguer.

Les cellules *1* sont des cellules migratrices, riches en granules colorables par le réactif. Par la réaction des oxydases, elles se colorent en noir bleuâtre.

Les cellules *1* en se fixant deviennent, comme **Metchnikoff** l'a indiqué, les cellules *2*.

Les cellules *3* sont des cellules pigmentées plus évoluées, ou bien différenciées dans un sens un peu divergent, qui portent à leurs extrémités des masses grenues colorables par le rouge neutre.

Les cellules *4* sont des cellules ramifiées et renferment des grains colorables par le rouge neutre qui représentent une variété de cellules conjonctives.

Les cellules *5* sont les cellules conjonctives du lophioderme. Elles ont un aspect caractéristique, par leurs groupes de grains colorables, siègeant dans leurs prolongements. Elles dérivent certainement de la transformation des cellules *1* et *2*.

La figure 2 montre des rangées de boules colorables appartenant à des cellules conjonctives ramifiées et anastomosées en un réseau. On y retrouve les cellules étoilées du lophioderme avec leurs grappes caractéristiques de grains rouges.

Mélanocytes. — Les grandes cellules pigmentaires noires méritent une description plus complète.

Ce sont, comme on le sait, de grands éléments aplatis et rameux, qui, dans leur état de complet développement, sont abondamment et souvent très pittoresquement ramifiés. Le plus habituellement ces cellules sont isolées, mais elles peuvent aussi s'anastomoser deux à deux et trois à trois par leurs prolongements. Elles possèdent un noyau ovale, quelquefois deux. Mais la sphère ne peut y être mise en évidence, comme elle l'est si facilement dans les chromatocytes des Poissons osseux, parce que le cytoplasma et les grains de pigment ne sont pas, comme dans ceux-ci, orientés autour de la sphère.

Le cytoplasma est littéralement farci de granules pigmentaires, régulièrement distants, de taille égale, de forme arrondie, parfaitement noirs ou bien d'un noir verdâtre ou brunâtre. Ces granules sont plongés dans une substance cytoplasmique incolore et amorphe. Les colorants vitaux (rouge neutre) et les colorants ordinaires ne permettent de déceler dans ces chromatocytes, lorsqu'ils sont arrivés à leur stade de complet développement, aucune espèce d'enclaves.

La taille de ces chromatocytes et leur nombre vont en augmentant avec l'âge de la larve. Mais il y a à cet égard de grandes variations individuelles chez une même espèce, et chez un même individu des différences régionales. Il conviendrait de rechercher quelles influences physiologiques les produisent. Il est superflu de rappeler que ces cellules sont extrêmement répandues et qu'elles se trouvent chez la larve non seulement dans la queue, mais encore dans le péritoine, dans les branchies et bien ailleurs, et que chez l'adulte leur distribution est très étendue aussi.

Ces chromatocytes présentent, comme toutes les autres cellules pigmentaires, des changements de forme et des phénomènes de contraction et d'expansion que nous n'avons pas voulu étudier. Je dirai seulement que ces mouvements, qui se produisent dans la préparation examinée sous lamelle, déterminent des déformations très profondes de la cellule.

La question de l'origine des chromatocytes noirs dans la

queue des larves de Bactraciens est assez obscure. Je crois cependant que cette origine est multiple.

Un premier contingent de chromatocytes est certainement fourni, dès les premiers temps du développement de la larve et plus tard, par les cellules conjonctives du lophioderme et du derme, qui proviennent elles-mêmes sans doute de cellules mésenchymateuses migratrices qui se sont fixées. La série génétique de ces cellules est représentée dans la figure 1. J'ai observé des formes intermédiaires entre les cellules conjonctives et des cellules pigmentaires définitives (larve de *Bufo* de 3 centimètres de long). Elles sont représentées par des éléments rameux à la façon des cellules conjonctives, étoilés et pourvus d'un nombre de prolongements beaucoup moindre que dans les cellules pigmentaires adultes. Le corps cellulaire et les prolongements renferment des grains pigmentaires fins, arrondis, de taille égale; ces grains n'existent que par place, et, contrairement aux chromatocytes définitifs, il y a des plages cytoplasmiques qui en sont dépourvues. Çà et là dans le cytoplasma se trouvent des boules colorables par le rouge neutre, qui, on l'a vu plus haut, font défaut aux cellules adultes.

A cette première source de chromatocytes noirs s'en ajoute une autre. En effet, comme on le lira plus loin, à partir d'un certain moment (larves de *Bufo* et de *Rana* de 1 à 1 cm. 5 environ) apparaissent des cellules particulières que j'appellerai, avec M. **Prenant**, « cellules mûriformes ». Je les décrirai plus amplement plus loin à propos des cellules pigmentaires de l'épiderme. Il suffira de dire ici que ce sont, pour M. **Prenant** et pour d'autres auteurs, des leucocytes chargés de boules qui proviennent d'érythrocytes phagocytés et digérés (fig. 18 et 19). Entre ces boules les cellules mûriformes élaborent du pigment et peu à peu, par le dépôt de plus en plus abondant du pigment noir, se transforment en cellules pigmentaires (Fig. IV). On voit sur cette figure, en *1*, une cellule mûriforme, boursouflée par des boules *b.*, colorables par le rouge neutre, dont le plus grand nombre se sont transformées en vésicules *v.*; dans les interstices entre les boules et des vésicules s'étendent des traînées de grains de pigment. En *2*, les boules ont disparu,

transformées toutes en vésicules *v.*; la quantité du pigment a beaucoup augmenté. En *3*, il s'est formé dans l'intérieur de la cellule mûriforme un corps pigmentaire étoilé, ramifié, compact, dans lequel est compris le noyau *n.*; quelques vésicules *v.* ont seulement persisté. Dans le dessin *4*, les vésicules ont disparu; le corps pigmentaire étoilé, contenant le noyau *n.*, est inclus dans un cytoplasma semé de granules pigmentaires. En *5* enfin,

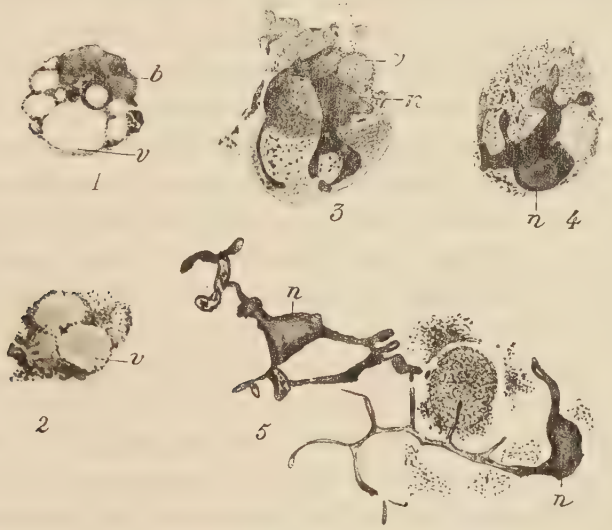

Fig. IV. — *Evolution des cellules mûriformes en cellules pigmentaires.* — Larves de *Bufo vulgaris*. 5 stades successifs. — *v.*, vésicules provenant des restes globulaires; — *b.*, boules colorables par le rouge neutre; — *n.*, noyau des cellules mûriformes et des cellules pigmentaires. — Coloration vitale (× 500).

les corps pigmentaires nucléés se sont libérés de la gangue cytoplasmique où ils étaient enfermés et figurent à présent des cellules pigmentaires peu ramifiées, à prolongements courts et trapus. Ainsi se forment secondairement un certain nombre de cellules pigmentaires; elles s'ajoutent à celles qui s'étaient formées antérieurement par l'autre processus. Je n'ai pas suivi l'évolution ultérieure de ces cellules de forme imparfaite en chromatocytes adultes et parfaits, si cette évolution se produit. J'ai observé la même transformation de cellules mûriformes en cellules pigmentaires dans d'autres objets que la queue de larves d'Anoures, par exemple dans les branchies d'une larve de Salamandre de 3 centimètres.

Il est encore possible que les chromatocytes noirs proviennent, par transformation directe, d'autres chromatocytes colorés en jaune, qui en seraient les stades imparfaits, et dont il sera question dans un instant.

En somme les chromatocytes noirs du tissu conjonctif de la queue paraissent avoir trois origines différentes. Les plus anciens proviennent des cellules conjonctives du derme et du lophioderme. Un deuxième contingent de chromatocytes est fourni par les cellules dites mûriformes. La transformation des chromatocytes jaunes peut être une autre source de chromatocytes noirs. Il est possible que ces trois sortes de cellules pigmentaires coexistent dans la queue de la larve. On peut en effet y trouver en même temps : de grands chromatocytes très ramifiés qui seraient dus à la transformation des cellules pigmentaires jaunes; des chromatocytes plus petits, mais ramifiés, à prolongements grêles, qui proviendraient de la pigmentation des cellules conjonctives; des chromatocytes moins ramifiés encore, dont les cellules mûriformes seraient l'origine.

Ogneff (1908), chez l'Axolotl, a certainement vu les diverses sortes de cellules pigmentaires et s'est préoccupé de leur origine. Il ne croit pas que les cellules fixes du tissu conjonctif puissent se pigmenter, en élaborant le pigment ou en englobant celui qui provient de la destruction des phagocytes; d'ailleurs elles diffèrent par leur forme et leur taille des vrais chromatophores et il n'y a entre elles et ceux-ci aucune forme de passage. Il y en a au contraire entre les cellules fixes et les phagocytes et par conséquent on peut s'expliquer ainsi que les cellules conjonctives pigmentées puissent provenir de phagocytes pigmentés. Quant à savoir si les petites cellules pigmentaires, issues des phagocytes, peuvent se transformer en grands chromatophores typiques, l'auteur ne peut le décider.

Tels sont les vrais chromatocytes noirs, les mélanocytes, mélanoblastes, mélanophores des auteurs, qu'on pourrait appeler aussi cellules mélanochromes.

Xanthocytes. — Mais il y a, dans la queue, le péritoine et les branchies des larves d'Amphibiens, et aussi dans le péritoine

des individus adultes, une autre sorte d'éléments pigmentaires. Ce sont les cellules pigmentaires jaunes, xanthocytes ou cellules xanthochromes. Leur existence a été reconnue par plusieurs auteurs, et leurs rapports d'origine avec les mélanocytes ont été discutés par **Flemming** (1882), **Reinke** (1894), **Fischel** (1896).

Reinke a attribué une forme pareille aux deux sortes de cellules pigmentaires, dans le péritoine de la Salamandre. L'une des sortes est bourrée de bâtonnets, de grains, de prismes et de masses polygonales de diverses tailles (fig. 3 et 4 de l'auteur) : on peut à peine désigner comme grains pigmentaires ces enclaves qui n'offrent en effet qu'une légère teinte lavande. Dans les cellules de la seconde sorte les enclaves sont des grains de grosseur inégale, colorés en vert clair ou jaune, en brun verdâtre clair ou foncé (fig. 6, 7, 8, 9 de l'auteur). Ces deux espèces cellulaires représentent, d'après **Reinke**, deux stades différents de l'évolution d'un même élément cellulaire, entre lesquels existent des intermédiaires. Les grains clairs des cellules de la première sorte ne seraient pas autre chose en effet, comme je le rappellerai dans le chapitre cytologique, que des substratums formateurs de pigment, des *Pigmentbildner*, issus eux-mêmes de trophoplastes ou leucoplastes incolores.

Avec **Flemming**, **Fischel** estime, au contraire, qu'il s'agit de deux espèces différentes de cellules pigmentaires. Il croit cependant à l'existence des *Pigmentbildner*, mais il pense que ces corps sont contenus non pas dans les cellules claires de la première variété, mais dans les cellules sombres à grains pigmentaires noirs. Le grain pigmentaire de ces cellules peut en effet se décolorer et se recolorer dans certaines conditions. D'autre part, on trouve, dans la peau et dans le péritoine, à côté de cellules pigmentaires bourrées de grains bruns ou noirs, d'autres cellules où ces grains sont en bien plus petit nombre et sont clairs; ce sont alors les vrais *Pigmentbildner*.

Il ne me paraît pas douteux que les deux sortes de cellules, dont il s'agit dans les travaux des auteurs précédents, sont les cellules xanthochromes et les cellules mélanochromes. Pour pouvoir me prononcer avec certitude sur les questions qui ont préoccupé ces auteurs, il faudrait avoir suivi méthodiquement

depuis l'état larvaire le plus jeune l'évolution des cellules pigmentaires de la queue, et avoir examiné jour par jour l'état de ces cellules. Faute d'avoir fait cet examen sérié et systématique, mon opinion sera forcément entourée de quelques réserves.

Je crois pouvoir cependant être affirmative sur plusieurs points et pouvoir ajouter un certain nombre de données nouvelles importantes.

Les cellules xanthochromes ou plus simplement les cellules jaunes présentent divers caractères très intéressants.

D'abord il ne paraît s'agir de cellules isolées que dans quelques cas. Ce sont alors des éléments ramifiés, dont les prolongements sont d'ordinaire moins aigus et plus larges que ceux des mélanocytes. Leur contour général, tracé par une ligne unissant les extrémités de leurs prolongements, est ordinairement plus régulier, plus arrondi que celui des mélanocytes. Mais dans certains cas (larve de Triton de 1 cm. 5) leur forme est tout à fait semblable à celle des mélanocytes; c'est-à-dire que d'un corps cellulaire de forme irrégulièrement allongée se détachent une foule de prolongements qui en s'anastomosant entre eux limitent des mailles plus ou moins régulières. Ces cellules renferment un noyau, quelquefois deux (larve de *Triton palmatus*). Au lieu d'être isolées les unes des autres, ces cellules sont beaucoup plus souvent, et peut-être toujours à certains stades, anastomosées en un vaste réseau pigmentaire que j'appellerai simplement le « réseau jaune ». Cellules et réseau offrent facilement le phénomène de la clasmatose, c'est-à-dire qu'ils s'effritent en mettant leurs granules en liberté.

La distribution de ces cellules et de ce réseau jaune paraît aussi étendue que celle des cellules pigmentaires noires. On a l'impression que l'une des espèces ne peut exister sans l'autre, comme si elles étaient deux stades de l'évolution d'un même élément cellulaire ou plutôt deux éléments fonctionnellement associés. Les éléments xanthochromes se trouvent en effet en compagnie des mélanochromes dans les mêmes organes que ceux-ci : dans la queue, les branchies de la larve, dans le péritoine de la larve et de l'adulte.

Il est assez difficile de préciser, dans la queue ou ailleurs, dans quel plan horizontal, à quel niveau ils se trouvent. Ils occupent un plan un peu plus profond que celui qui contient les mélanocytes, mais si voisin cependant de ce dernier, qu'on peut presque pratiquement dire que les deux sortes de cellules siègent au même niveau. Cette particularité topographique explique que les deux espèces cellulaires puissent entrer en relation directe l'une avec l'autre.

J'ai constaté, en effet, à plusieurs reprises que les prolongements d'une cellule ou d'une portion du réseau jaune se continuaient avec ceux d'une cellule noire (têtard de *Bufo vulgaris*, larve de *Triton* de 1 cm. 5 (fig. 3). Fischel (1901) nie l'anastomose des chromatocytes noirs et jaunes entre eux, bien que ses figures 23 et 49 et surtout la première parlent tout à fait dans le sens de cette anastomose. Dans la queue des têtards (larve de *Bufo* de 3 cm.), les cellules jaunes sont plus abondantes vers l'axe de la queue.

L'origine des cellules jaunes est assez difficile à élucider. Toutefois chez la larve de *Bufo vulgaris* de 3 cm., la forme de ces cellules, rappelant avec de plus grandes dimensions celle des cellules du lophioderme, m'a paru plaider en faveur de leur origine aux dépens de ces dernières. Chez une larve moins âgée de la même espèce, j'ai constaté même des formes de passage entre les cellules du lophioderme et les cellules jaunes; on voyait en effet des cellules de même forme que les cellules conjonctives du lophioderme, quoique plus ramifiées, se charger partiellement, dans leur corps cellulaire et leurs prolongements, de granules de coloration identique aux granules xanthochromes.

Il me reste à faire connaître les caractères cytologiques essentiels de ces cellules et de ce réseau jaunes.

Le cytoplasma est criblé de grains pigmentaires fins, colorés naturellement en jaune vif, en orange pâle ou en un ton jaunâtre très effacé. La couleur de ces grains n'est pas saturée, car ils se teignent encore par les teintures vitales, par exemple en verdâtre par le bleu de méthylène, par le crésyl bleu brillant, en brun par la vésuvine. Par les colorations vitales au rouge neutre, au bleu de méthylène, on y décèle une quantité de sphérules de

tailles diverses; mais dans certains cas et dans certaines régions (larve de *Bufo* de 3 cm.), le réseau jaune est très pâle, très pauvre en pigment, mais riche en grains de toutes dimensions, colorables par le rouge neutre ou le bleu de méthylène. Ce réseau se colore légèrement par le Soudan III et renferme, par conséquent, une petite quantité de matières grasses. Il peut contenir aussi dans certains cas des granules de pigment noir.

Mais voici maintenant le caractère le plus remarquable des cellules et du réseau jaunes. Quand on colore, comme l'a fait surtout **Fischel**, un têtard en teintant légèrement l'eau dans laquelle il vit par l'une des matières colorantes vitales, on constate, déjà au bout d'un quart d'heure et mieux après quelques heures ou même un ou deux jours, que l'animal est fortement coloré dans toutes ses parties, notamment la queue. La coloration met en évidence dans les cellules de tous les tissus (l'épiderme, le tissu conjonctif du derme et du lophioderme, le tissu musculaire, les vaisseaux lymphatiques, etc.), des boules de grosseur variable. Le rouge neutre colore les boules dans tous les tissus; la teinte est d'abord jaune, puis tourne au rouge orangé. Mais il n'en est pas de même des autres teintures vitales. Le crésyl bleu brillant colore métachromatiquement en violet les boules du réseau jaune et en bleu azur celles de l'épiderme. Avec le bleu de Nil-sulfate, la différenciation est analogue : coloration bleue métachromatique des premières, coloration des secondes en bleu pur. La vésuvine teint en brun les boules du réseau jaune, et laisse incolores les boules épidermiques. Le vert Janus ne colore ni les unes ni les autres. **Fischel** (1901) a déjà attiré l'attention sur l'électivité très marquée que les boules ou grains de cellules déterminées ont pour certaines matières colorantes, fixant les unes et refusant les autres. Parmi les thiazines le bleu de méthylène occupe d'après lui une position spéciale : de même le bleu de Nil parmi les oxazines; de même la vésuvine parmi les couleurs azotées simples; chacune de ces matières colorantes est prise dans les tissus de la larve par certaines enclaves et pas par d'autres.

Ces boules colorables ne manquent pas au réseau jaune; elles y sont extrêmement nombreuses et y atteignent des dimensions

considérables. Elles occupent les mailles du réseau ou des prolongements des cellules isolées; chacune de ces mailles loge une boule, que les travées du réseau jaune entourent étroitement (fig. 5). Elles représentent par conséquent des enclaves énormes et absolument spécifiques du réseau jaune.

Telle est l'importance quantitative de ces boules que leur poids, à densité supposée égale à celle des autres parties constitutives de la queue, formerait peut-être le dixième du poids total de la queue. Aussi la détermination de leur nature exacte ne serait-elle pas impossible par les procédés ordinaires de la chimie. Malgré leur abondance, leur grosseur, leurs caractères si remarquables, ces boules paraissent avoir échappé jusqu'ici à tous les auteurs qui ont examiné la queue des larves de Batraciens. Non seulement ceux qui ont procédé à cette étude par la méthode des coupes n'ont pas pu les voir, parce qu'elles disparaissent à la suite des manipulations nécessaires avec cette méthode, mais encore ceux qui, comme **Fischel**, ont pratiqué l'examen à l'état frais après coloration vitale, n'en font pas mention, bien qu'il aient décrit minutieusement les enclaves des autres cellules, telles que les cellules épidermiques. Je n'ai trouvé dans **Fischel** qu'une seule figure, mais très imparfaite, la figure 57 (larve de Salamandre), qui pourrait faire supposer que l'auteur a eu sous les yeux les boules du réseau jaune.

Après coloration par le rouge neutre, on aperçoit sur la nageoire caudale vue à plat et à un faible grossissement, en mettant au point au-dessus de l'épiderme une coloration orangée intense étendue à toute la membrane natatoire ou bien à de larges plaques quelque peu distinctes les unes des autres. On a ainsi l'illusion de flaques hémorrhagiques, qui seraient formées par du sang extravasé. Les zones colorées sont surtout distribuées le long de l'axe de la queue, puisque c'est là que siège surtout le réseau jaune.

Les boules du réseau jaune ne sont pas colorables par tous les colorants vitaux. Elles prennent énergiquement le rouge neutre. Le bleu de méthylène ne les colore pas. Le brillant-crésyl-bleu les colore métachromatiquement en lilas de la façon la plus élégante.

La vésuvine (ou brun Bismark) les colore également.

Le bleu de Nil-sulfate leur donne une teinte métachromatique bleu violacé, tandis que les boules des cellules épidermiques se teignent orthochromatiquement en bleu pur.

Le vert de Janus ne les colore pas.

J'aurai l'occasion de revenir sur les caractères microchimiques des boules. Ils ont été tous négatifs, entre mes mains du moins. Ces boules ne donnent pas les réactions des graisses, ne se colorent pas par l'osmium, non plus que par le Soudan III et le Scharlach. La réaction du glycogène, par la méthode du carmin de Best, a été négative aussi. De même les réactions du fer ont échoué, tandis qu'elles coloraient dans la même préparation d'autres enclaves cellulaires. J'ai essayé aussi, sans résultat positif évident, les réactions des matières albuminoïdes (réaction xanthoprotéique, réaction du biuret, réaction de Raspail). La réaction des oxydases, suivant le procédé de Schultze (naphtol et diméthylparaphénylendiamine), ne m'a pas donné non plus de coloration appréciable, tout au plus une légère teinte lilas, tandis que dans la même préparation les leucocytes étaient colorés en bleu noir intense. Les colorants histologiques ne prennent pas; avec certaines teintures (Giemsa, bleu polychrome) j'ai obtenu cependant, après fixation par l'alcool faible ou les vapeurs de formol, une légère coloration bleutée. J'ajouterai enfin et surtout que les boules disparaissent complètement dans les coupes, après fixation et inclusion dans la paraffine. Rien que ce caractère suffirait, avant tant d'autres qu'on pourrait invoquer, pour les distinguer des plaquettes vitellines. La substance de ces boules, qui n'est ni graisseuse, ni glycogénique, ni ferrugineuse, ni vitelline, qui est sans doute de nature albuminoïde, demeure donc en réalité indéterminée; cette substance est en tout cas d'une extrême fragilité.

La coloration vitale des boules est d'ailleurs passablement fugace, avec certains colorants du moins. Celle que leur donne le rouge neutre est de beaucoup la plus solide. Cependant j'ai vu des boules parfaitement colorées se décolorer au bout d'une demi-heure au plus d'observation. La coloration si vive qu'on obtient avec le brillant-crésyl-bleu est extrêmement fugitive et

peut avoir disparu quelques instants après la coloration, si bien qu'on n'a presque pas le temps de faire une aquarelle de la préparation colorée. J'ai constaté sûrement, après Fischel, que la coloration, une fois disparue, peut être régénérée, si l'on fournit au tissu encore vivant de nouvelle substance colorante.

La coloration peut d'ailleurs être conservée et la préparation rendue persistante par les procédés recommandés pour la fixation des colorations vitales; ce sont la fixation par les mélanges picriques (liquide de Lenhossèk ou sublimé picrique, liquide de Bouin ou formol-picroacétique), et par le formol à 5 p. 100, de préférence aux mélanges picriques. Il va de soi que la fixation modifie la substance des boules et donne lieu à des images d'altération que je décrirai plus loin. On peut, en faisant une coloration nucléaire appropriée (hématoxyline ou carmin suivant les cas) obtenir des préparations instructives et élégantes. Je reviendrai plus tard sur les images obtenues par la fixation des boules.

La substance qui prend le colorant vital est certainement très fugace; elle disparaît assez rapidement. Si l'on examine une queue de têtard colorée par le brillant-crésyl-bleu, on constate, dans les premiers instants de l'examen que, dans tout le champ du microscope, les boules sont à peu près toutes teintées avec une égale intensité. Mais bientôt, on voit que, de toutes les boules du réseau jaune, celles-là seules qui avoisinent les grandes cellules pigmentaires noires demeurent colorées. On les aperçoit alors à un faible grossissement appendues aux prolongements du chromatocyte comme des ballons vénitiens aux branches d'un arbre (fig. 25). A un plus fort grossissement cependant on reconnaît que tel n'est pas le rapport exact de ces cellules et de ces boules, mais que celles-ci sont entourées par les prolongements des mélanocytes comme par les travées du réseau jaune. A quelque distance du mélanocyte les boules sont décolorées. Je tirerai plus tard parti de cette particularité pour émettre une hypothèse sur la nature des boules. D'ailleurs ce n'est pas seulement le voisinage des chromatocytes qui influe sur l'intensité de la coloration vitale des boules. Il y a aussi des variations individuelles assez grandes,

et probablement aussi des variations physiologiques, dues à l'âge de la larve par exemple, que je n'ai d'ailleurs pas étudiées méthodiquement. De plus il y a de grandes et intéressantes différences régionales. Quand en effet on examine une étendue même assez restreinte du réseau jaune, on constate que la coloration des boules par le rouge neutre est extrêmement variable (fig. 5). Tandis que dans certains alvéoles du réseau les boules ont pris une couleur rouge orangé très foncée, dans d'autres alvéoles elles sont à peine teintées en un rose qui peut être extrêmement pâle, et quelques mailles même paraissent absolument vides. Par conséquent comme la coloration correspond nécessairement à une substance particulière, les cellules jaunes doivent être le siège d'un métabolisme, par lequel cette substance se modifie, diminue et peut même disparaître dans des circonstances et sous des influences qu'il conviendrait de préciser.

Le système du réseau jaune et des boules incluses dans ses mailles est visible à l'état frais et sans aucune coloration. Même dans les régions où les travées du réseau sont extrêmement minces, elles sont néanmoins encore distinctes, grâce au pigment jaune et surtout dans beaucoup de cas à quelques granules pigmentaires noirs qui tracent nettement ces travées malgré leur transparence et leur minceur. Quant aux boules, elles présentent une légère réfringence qui même sans coloration permet de les reconnaître.

2° *Chromatocytes épidermiques.* — Les cellules épidermiques sont de vrais chromatocytes, de véritables cellules pigmentaires.

Chez les larves que j'ai étudiées (*Rana*, *Bufo*) l'œuf est pigmenté, et les cellules épidermiques reçoivent de cet œuf une pigmentation primaire, qu'elles conservent sans doute fort longtemps et plus longtemps peut-être que les cellules des autres tissus. Ce n'est pas cette pigmentation primaire, qui n'est pour ainsi dire qu'une surcharge pigmentaire, qui permet de faire des cellules épidermiques de véritables chromatocytes. Mais il est certain qu'à cette pigmentation primaire les cellules épidermiques ajoutent un pigment secondaire dû à leur activité

propre. On comprend que la distinction des deux périodes primaire et secondaire soit très difficile à faire et que, chez ces espèces dont l'œuf est pigmenté, la pigmentation secondaire puisse même être révoquée en doute. Mais il n'en est pas de même pour les Batraciens (*Triton*, *Salamandra*), dont l'œuf est dépourvu de pigment et où par conséquent la pigmentation secondaire existe seule. Je n'ai pas étudié ces espèces, mais je puis m'en référer pour leur étude aux travaux de **Ehrmann** (1892, 1896) et de **H. Rabl** (1895). Ces deux auteurs ont soutenu pour l'origine du pigment dans l'épiderme des Batraciens une opinion inverse.

Pour **Ehrmann**, le pigment secondaire de l'épiderme n'appartient pas en propre aux cellules épidermiques, n'est pas fabriqué par elles. Elles le reçoivent des cellules pigmentaires sous-jacentes, conjonctives. Ce sont, comme il a été dit plus haut, des cellules mésodermiques spécifiques, spécialisées dans la production de pigment, dont l'apparition se fait, chez les larves primitivement apigmentées, alors que l'épiderme ne contient pas encore de pigment et juste au-dessous de lui.

H. Rabl voit le pigment apparaître, chez une larve de Triton de 9 cm., dans des chromatophores situés juste au-dessous de l'épiderme, alors que dans celui-ci il n'y a pas encore de pigment. Le pigment paraît ensuite dans l'épiderme, sans qu'on puisse dire *post hoc, ergo propter hoc*; car le pigment épidermique se forme d'une façon indépendante, par exemple chez *Salamandra maculosa*, comme une mince bande située au niveau ou au-dessous du liséré cuticulaire des cellules épidermiques.

En faveur de l'activité pigmentogène propre des cellules épidermiques, je peux faire valoir qu'elles renferment diverses enclaves dont la présence me paraît en rapport avec la formation du pigment. Ces enclaves sont d'abord les boules, colorables par le rouge neutre et les autres teintures vitales, dont j'ai montré l'existence dans les cellules conjonctives et dans les chromatocytes conjonctifs. Elles ont été décrites et représentées par **Fischel** (1901) dans de nombreuses figures, qui me paraissent avoir le tort d'être toutes trop schématiques, donnant

aux grains colorés une taille à peu près égale. Cependant **Fischel** note que, chez *Rana*, le rouge neutre colore dans l'épiderme deux sortes de grains, les uns gros, relégués à la périphérie de la cellule, les autres petits répartis dans toute l'étendue du corps cellulaire. Il indique que quelques-uns de ces grains sont colorables par la vésuvine. J'ai observé les boules épidermiques chez des larves de *Rana*, *Bufo*, *Alytes*, *Salamandra*. Elles ne se colorent pas absolument de la même façon que les autres. C'est ce que prouve la figure 26, où les boules épidermiques, colorées en bleu par le bleu de Nil-sulfate se distinguent nettement du système plus profond des boules conjonctives, qui par le même réactif ont pris une teinte bleu violacé, métachromatique. Ce qui ajoute à cette différence, c'est que les boules orthochromatiques de l'épiderme se fixent bien par le liquide de Bouin, tandis que les boules métachromatiques conjonctives se décolorent en laissant déposer des grains et des cristaux noirs. Avec le brun Bismarck, les boules épidermiques ne sont pas colorées, tandis que les boules conjonctives prennent la coloration.

La taille des boules colorables par les teintures vitales est très variable. Elles sont en général de petite dimension. Mais elles peuvent parfois atteindre une taille énorme (têtard de *Bufo* de 3 centimètres); la cellule peut contenir une boule unique remplissant la moitié du corps cellulaire.

La distribution de ces boules ne varie pas moins; tantôt elles sont réparties régulièrement dans tout le cytoplasma; ailleurs, elles sont distribuées en une couronne périnucléaire.

Outre ces boules à coloration vitale, j'ai mis en évidence par le Soudan III des enclaves graisseuses dont la présence est sans doute liée à la formation du pigment (fig. 9). On peut les reconnaître déjà sans coloration à leur aspect huileux et à leur réfringence. Je crois que ce sont ces enclaves qui prennent certains colorants vitaux, le bleu de méthylène métachromatiquement, mais pas le bleu de crésyl non plus que le vert Janus.

Le pigment est plus ou moins abondant. Je n'ai pas suivi l'évolution des cellules épidermiques assez régulièrement pour pouvoir établir une courbe de la teneur des cellules épidermiques

en pigment, aux différents âges de la larve. Sa répartition est d'abord quelconque. Le pigment peut cependant se cantonner à la périphérie ou dans un coin de la cellule. Je l'ai même vu (larve de *Rana esculenta*) se localiser presque uniquement au bord de la cellule en une seule rangée très régulière de granules. A la fin, le pigment se rassemble en une tache noire dans la partie centrale de la cellule. **Fischel** (1901) a noté que, par l'intensité de leur coloration et par la quantité de pigment qu'elles renferment, on peut distinguer parmi les cellules épidermiques des cellules claires et des cellules foncées; les premières seraient des cellules ciliées (fig. 34 de l'auteur). Les cellules claires ciliées seraient aussi plus pauvres en grains colorables que les autres (fig. 36).

D'après ce même auteur, il y a un remarquable balancement entre la teneur en pigment et la richesse en boules colorables des cellules épidermiques. Nous croyons aussi que ces deux sortes d'enclaves sont en proportion inverse, et nous proposerons plus tard une explication de ce fait.

Terminons en faisant remarquer un fait favorable à la distinction du pigment des cellules épidermiques et des cellules conjonctives, et contraire à l'idée que le premier est cédé aux chromatocytes épidermiques par les chromatocytes conjonctifs. C'est que sur diverses coupes de larve de *Rana*, colorées par différentes méthodes, les deux pigments ne se ressemblent ni par leur aspect, ni par leur forme ni par leur coloration.

3° *Cellules mûriformes.* — Il apparaît de bonne heure, par exemple déjà chez une larve de *Bufo* de 1 centimètre de long, en plein épiderme, des éléments particuliers, reconnaissables très facilement sur les queues colorées par le rouge neutre ou le bleu de méthylène. Ce sont les cellules que j'appellerai avec M. **Prenant** (1909) des *cellules mûriformes*, en raison de leur aspect.

Ces éléments se trouvent non seulement dans l'épiderme de la queue de la larve, mais encore dans le tissu conjonctif de la queue, où j'ai déjà signalé leur présence et leur transformation en cellules pigmentaires; on les trouve aussi dans tous les autres organes de la larve, dans les branchies, le péritoine, le

foie, dans l'épithélium intestinal, etc. On peut donc considérer leur présence comme très générale dans les organes de la larve des Batraciens pendant une certaine période tout au moins de la vie larvaire.

Elles sont connues depuis longtemps et ont été décrites par **Rouget** (1874), **Kodis** (1889), **Jarisch** (1891, 1892), **H. Rabl** (1895), **Prowazek** (1900), **Ogneff** (1908), **Prenant** (1909), dans l'épiderme et dans le tissu propre de la queue, par **Reuter** (1900), **Reichenow** (1908), **Prenant** (1909), dans l'intestin. Deux opinions ont été présentées sur leur origine et leur nature. Pour les uns, ce sont des cellules épithéliales transformées (**Kodis, Jarisch, Reuter, Reichenow**); pour les autres (**H. Rabl, Ogneff, Prenant**), il s'agit de leucocytes.

Rouget, dans un mémoire ancien déjà, a cependant reconnu tous les faits essentiels de phagocytose globulaire qui ont été décrits par ses successeurs et a parfaitement montré que les cellules que nous appelons mûriformes sont des leucocytes, qui par une activité phagocytaire extraordinaire ont englobé de nombreux érythrocytes.

Kodis consacre à ces cellules qu'il appelle leucocytoïdes un mémoire très soigné, ou il les caractérise surtout par la présence dans leur protoplasma d'enclaves paraplastiques de colorabilité variée, sur des coupes traitées par divers colorants. Mais c'est à tort certainement qu'il leur attribue une origine épidermique, et les considère comme des cellules épithéliales transformées, qui deviennent migratrices et émigrent dans le tissu conjonctif sous-jacent. Il décrit très exactement par de bonnes figures la transformation de ces cellules leucocytoïdes en cellules pigmentaires intra-épidermiques.

Jarisch a soutenu de la même façon que **Kodis** l'origine épidermique des cellules leucocytoïdes de la Grenouille.

Reuter, étudiant les phénomènes de régression dans le canal intestinal de la larve d'*Alytes*, trouve entre les cellules épithéliales des cellules rondes, pareilles à celles que **Maurer** a cru contribuer à la formation de la rate. Il affirme que ces cellules, qui sont situées dans l'assise profonde de l'épithélium (?), sont d'origine épithéliale, bien qu'aucune des figures de l'auteur ne montre nettement cette origine (fig. 8-B). Il croit que les cellules épithéliales cylindriques s'arrondissent et s'isolent pour devenir ces cellules rondes. Ces cellules augmentent avec l'âge de la larve. Elles acquièrent un contenu granuleux analogue au contenu intestinal, puis se chargent de masses arrondies; elles sont pourvues d'un, de deux ou de plusieurs noyaux.

Reuter nie qu'il s'agisse de leucocytes, quoiqu'il ne paraisse pas

tout à fait rassuré sur leur origine épithéliale (p. 633). Bien qu'il les considère comme de nature épithéliale, il les assimile aux phagocytes de **R. Heidenhain** (1888), aux leucocytes de **Bizzozero** décrits par ces auteurs et par beaucoup d'autres dans l'épaisseur de l'épithélium intestinal. Ces cellules, formées dans l'épithélium, ne dépasseraient pas, suivant **Reuter**, la zone profonde de l'intestin, et ne se trouveraient ni dans les vaisseaux sanguins et lymphatiques, ni dans le foie ni dans les autres organes voisins de l'intestin.

Reichenow, qui a repris cette question, a considéré les cellules rondes de l'intestin comme des cellules épithéliales dégénérées, où la présence d'enclaves et de pigment marquerait le caractère dégénératif.

A l'encontre des auteurs précédents, l'origine leucocytaire de ces cellules rondes a été soutenue par **H. Rabl**, **Ogneff**, **M. Prenant.**

La description de **Rabl**, tout à fait remarquable, mérite d'être reproduite en détail. Outre les cellules épidermiques ordinaires il existe, disséminées entre elles, des cellules pigmentaires spécifiques, étoilées ou contractées en boules, qu'on a considérées soit comme des chromatophores du derme émigrés dans l'épiderme, soit comme des cellules migratrices pigmentées, soit, ainsi qu'on vient de le voir, comme des cellules épithéliales modifiées. C'est dans la couche profonde de l'épithélium que se trouvent ces éléments particuliers. Là, à côté de cellules pigmentaires étoilées, il en est de grandes, rondes ou allongées et non ramifiées, qui renferment peu de pigment et qui à côté de celui-ci contiennent des corpuscules de forme variée, colorés soit par les réactifs nucléaires soit par les réactifs protoplasmiques. Tandis que pour **Kodis** et **Jarisch** ces corpuscules sont des corps de provenance nucléaire employés à la formation du pigment, **Rabl** les regarde comme des restes de globules rouges phagocytés, en s'appuyant sur la présence de globules rouges avérés à l'intérieur de certaines cellules de l'épiderme. Quant à la nature de ces cellules, **Rabl** en fait des leucocytes qui, après avoir incorporé des globules rouges sortis des vaisseaux, ont pénétré dans l'épithélium, et décrit, de la façon qu'on verra plus loin, la formation du pigment aux dépens des érythrocytes phagocytés. Pendant ce temps la cellule migratrice émet des prolongements et devient la cellule pigmentaire étoilée de l'épithélium. **Rabl** sépare ces éléments pigmentaires à enclaves spéciales des cellules pigmentaires du derme; car dans ces dernières ces enclaves font défaut, et d'ailleurs ces cellules du derme demeurent toujours au-dessous de l'épiderme et n'y envoient pas de prolongements.

Prowazek a bien vu ces cellules, qu'il appelle « cellules leucocytoïdes », dans l'épiderme; il leur attribue avec raison pour destinée de devenir les chromatophores intra-épidermiques, et il les distingue

avec raison aussi par leur origine des grands chromatophores du derme.

Fischel (1896 et 1901) figure les chromatophores intra-épidermiques (1896, fig. 3, *cp.*; 1901, fig. 16, fig. 22). Mais leur origine aux dépens des cellules leucocytoïdes ou mûriformes lui a échappé. Car il n'a pas, à proprement parler, vu les cellules mûriformes, mais n'a fait que les deviner et les représenter grossièrement dans les branchies de l'Axolotl (fig. 55), où il les décrit comme des « masses amorphes » colorables au rouge neutre et à la vésuvine, de nombre, de taille et de forme très variables.

Ogneff a constaté, dans l'épithélium de la peau et des muqueuses, chez l'Axolotl et chez le Cyprin doré, l'existence de leucocytes remplis de pigment, qui poussent leurs prolongements dans les espaces intercellulaires et prennent ainsi la forme des cellules pigmentaires du tissu conjonctif.

M. **Prenant** (1909) a décrit sous le nom de « cellules mûriformes » les cellules rondes ou leucocytoïdes des auteurs précédents. Il décrit leur morphologie et indique leur origine et leur destinée. Elles sont remarquables par la présence dans le cytoplasma de boules volumineuses, colorables à l'état vivant par le rouge neutre et par le bleu de méthylène ortho- et métachromatiquement. Le contour de la cellule est tantôt arrondi et limité par une membrane, à l'intérieur de laquelle les boules sont contenues comme dans un sac. Tantôt la surface de la cellule est irrégulièrement framboisée, bosselée par les boules qui remplissent le corps cellulaire. Ces boules sont incontestablement d'origine globulaire et proviennent d'érythrocytes phagocytés et transformés. Les cellules mûriformes ne sont autres en effet que des leucocytes particuliers doués d'un extraordinaire pouvoir phagocytaire. Quant à leur destinée, ces cellules se transforment en grande partie en chromatophores. A cet effet des grains de pigment paraissent entre les boules, entre lesquelles ils dessinent des traînées noires de plus en plus larges et de plus en plus sombres. Dans leur ensemble ces traînées forment une masse pigmentaire irrégulièrement rameuse. Cete masse se dégage ensuite de la cellule qui lui a donné naissance et fait en quelque sorte éruption en dehors de cette cellule, pour devenir un chromatophore. Ainsi le chromatocyte naît d'un leucocyte bourré de boules d'origine érythrocytique, de plus en plus pigmenté.

La description que je vais donner des cellules mûriformes ajoutera quelques nouveaux détails à ceux qui ont déjà été fournis.

Je déclare tout d'abord que, avec **Rouget, Rabl, Prowazek,**

Ogneff, **M. Prenant**, je considère les cellules mùriformes (cellules leucocytoïdes de ces auteurs) comme des leucocytes spéciaux, phagocytes au plus haut degré. Leur nature leucocytaire, et par conséquent leur faculté migratrice, explique leur ubiquité.

En effet comme je l'ai dit déjà, on peut les trouver, dans tous les organes de la larve, et l'épiderme n'est qu'un des nombreux lieux de leur pérégrination.

Dans l'épiderme, elles apparaissent de bonne heure, sur les vues à plat de la queue, comme de grosses cellules arrondies, situées entre les cellules épidermiques, où elles se sont creusé une niche plus ou moins spacieuse (fig. 6, *b*). Elles sont situées plus exactement, comme **Rabl** l'a vu, dans la couche profonde de l'épithélium. On les aperçoit, sur les queues colorées par le rouge neutre ou le bleu de méthylène, comme des taches vivement teintées. Bien que je n'aie pas assisté à la pénétration de ces cellules dans l'épiderme, je puis affirmer cependant qu'il s'agit de leucocytes immigrés et non de cellules épithéliales transformées ou dégénérées, comme l'ont prétendu **Kodis**, **Jarisch** pour la peau, **Reuter** et **Reichenow** pour l'intestin.

Si l'on examine le tissu conjonctif de la queue, on voit que certaines régions sont littéralement bourrées de ces phagocytes, qui peuvent être si serrés qu'ils se déforment par pression réciproque et d'arrondis deviennent polyédriques (fig. 18 et 19). Ces phagocytes sont particulièrement abondants dans le tissu conjonctif chez les larves d'Anoures déjà entrées en métamorphose et possédant des pattes postérieures.

Ils se trouvent surtout dans les points où se sont produits des extravasats et s'échouent là dans la plaque hémorrhagique dont ils phagocytent activement les érythrocytes altérés. Ils accompagnent fréquemment les vaisseaux capillaires le long desquels ils forment des traînées. On les trouve aussi très souvent dans le sang circulant, à l'intérieur des capillaires. A cette époque ils sont très fréquents aussi dans les autres organes de la larve. On les trouve dans le foie le long des travées vasculo-conjonctives. L'intestin peut en être criblé; ils traversent l'épithélium, où pendant leur traversée ils représentent les phagocytes de **R. Heidenhain** et des autres auteurs, et se répandent à la surface

de l'intestin pour tomber finalement dans la cavité intestinale.

Les cellules mûriformes ne manquent pas non plus aux larves d'Urodèles, malgré l'absence des phénomènes régressifs de la métamorphose. On les trouve dans la queue et les autres organes; dans les branchies externes, elles escortent l'anse capillaire, situées entre les vaisseaux et l'épithélium où elles occupent avec les cellules pigmentaires noires et jaunes le tissu conjonctif axial de la branchie. J'indiquerai plus loin que les cellules mûriformes sont un peu différentes suivant les endroits où on les observe.

La nature leucocytaire et phagocytaire des cellules mûriformes est prouvée par celle des enclaves qu'elles contiennent. Ces enclaves sont de deux sortes principales : d'une part des restes d'érythrocytes phagocytés, d'autre part des boules colorables par les colorants vitaux; il faut y ajouter du pigment en quantité variable.

Les cellules à enclaves érythrocytiques se voient surtout dans le tissu conjonctif de la queue, au niveau des régions hémorrhagiques chez une larve en métamorphose. Elles ne contiennent qu'assez rarement des érythrocytes à peu près intacts, avec noyau et cytoplasma colorés comme dans les globules sanguins libres qui se trouvent dans les vaisseaux ou qui sont extravasés. Le plus souvent on a affaire à des érythrocytes plus ou moins profondément transformés. Ils sont alors devenus des boules diversement colorables. On assiste à la régression du noyau, qui s'estompe dans le cytoplasma, à l'amoindrissement du corps cellulaire qui paraît fondre, digéré par la cellule, comme un morceau de sucre, jusqu'à ce qu'il reste une sphère d'une certaine taille.

Ces sphères, provenant d'autant d'érythrocytes englobés, remplissent toute la cellule, serrées souvent les unes contre les autres au point de devenir polyédriques. Leur colorabilité par les colorants vitaux et par les méthodes de coloration ordinaires est extrêmement variée, et il faut avoir vu les préparations pour se faire une idée de la richesse de coloris de ces enclaves érythrocytiques. Ces enclaves diversement colorées correspondent à autant de stades de régression, à autant d'étapes

chimiques dans la simplification de la matière colorante du sang. Elles donnent la réaction du bleu de Prusse, qui témoigne de la destruction de la molécule d'hémoglobine qui s'est faite à leur niveau. On peut obtenir en outre, avec les cellules mûriformes, la réaction des oxydases; elle colore en bleu noir des boules qui correspondent sans doute aux sphères érythrocytiques et non à la deuxième catégorie d'enclaves.

Les enclaves de la deuxième catégorie sont des boules de taille variable, colorables par le rouge neutre, ou d'autres colorants vitaux tels que le bleu de méthylène (coloration ortho- ou métachromatique), la vésuvine. Je ne crois pas que ces boules coïncident jamais avec les enclaves érythrocytiques ou proviennent de la transformation de ces dernières. Tandis que les cellules à enclaves globulaires se trouvent disséminées dans la plupart des organes de la larve, elles sont rares dans l'épiderme. Là les cellules mûriformes ne renferment habituellement que des boules colorables par les teintures vitales, ayant du reste les mêmes caractères que celles qu'on trouve dans les cellules mûriformes du tissu profond.

On trouve souvent dans les cellules mûriformes des vésicules claires qui se sont formées soit aux dépens des enclaves érythrocytiques soit aux dépens des boules colorables. Certaines des enclaves sont sûrement graisseuses, sans qu'il soit non plus possible de décider de leur mode de formation.

Le pigment enfin forme, entre les enclaves globulaires et les vésicules claires qui en dérivent, des traînées granulaires, çà et là épaissies en mottes plus ou moins considérables. Je discuterai plus tard la question du rôle que ces enclaves peuvent jouer dans la pigmentogenèse. Il peut arriver, particulièrement aux cellules mûriformes circulantes, qu'elles se transforment totalement en blocs pigmentaires; j'ai constaté aussi cette transformation des cellules mûriformes dans l'intestin d'une larve de *Rana*, munie de pattes postérieures.

Les cellules mûriformes sont très migratrices et voyagent dans tous les organes où des destinées différentes les attendent. L'une de ces destinées, c'est leur pigmentation de plus en plus complète. Mais à cet égard il convient de distinguer deux cas

absolument différents : une pigmentation progressive et une pigmentation régressive. La première, dont j'ai décrit plus haut le processus, aboutit à la constitution de cellules pigmentaires qui paraissent pouvoir prendre rang parmi les autres chromatocytes. J'ai signalé ci-dessus l'évolution pigmentaire des cellules mûriformes dans le tissu conjonctif propre de la queue, et n'ai plus à y revenir. Mais il faut ajouter que la même transformation évolutive s'observe pour les cellules mûriformes arrêtées dans l'épiderme. Ainsi naissent suivant le procédé déjà connu par les recherches de **Kodis**, **Rabl**, **Prenant**, les « chromatophores » étoilés intra-épidermiques que **Rabl** (1895), **Fischel** (1896 et 1901) et d'autres ont décrits dans la couche profonde de l'épithélium cutané.

Les cas de pigmentation involutive s'observent dans les cellules mûriformes circulant dans les vaisseaux ou émigrant dans l'intestin ; la quantité de pigment augmente de plus en plus et la cellule finit par être changée en un bloc pigmentaire ; c'est donc une véritable dégénérescence pigmentaire. J'ai fait sur un intestin de larve de *Bufo* de 3 centimètres cette curieuse observation que la dégénérescence pigmentaire des cellules mûriformes s'accentue dans une certaine direction, si bien qu'à un bout de l'intestin les cellules sont presque intactes, tandis qu'à l'autre bout elles ont été complètement envahies par le pigment.

Un autre sort des cellules mûriformes est leur désagrégation pure et simple. Les boules colorables qu'elles renferment sont alors mises en liberté et peuvent être les témoins longtemps persistants de la destruction cellulaire. C'est ce que l'on peut très nettement constater dans l'épiderme.

Les cellules mûriformes, après s'être creusé une logette entre les cellules épidermiques et s'y être arrêtées un certain temps, peuvent la quitter pour reprendre le cours de leurs pérégrinations, laissant un espace vide dans l'épiderme. Mais elles peuvent aussi périr sur place en se désagrégeant et répandant dans cet espace leurs enclaves et leur pigment. L'espace vide intercellulaire se resserre ensuite, par le rapprochement des cellules épidermiques obéissant à leur élasticité expansive, et

devient une fente intercellulaire. Ainsi prennent naissance dans l'épiderme des figures stellaires et des cordons interstitiels, formés de boules et de pigment, qui sont bien connus de tous les auteurs qui ont étudié l'épiderme des larves d'Amphibiens. Ces figures sont sans doute très persistantes, car je les ai encore observées chez une larve de Salamandre de 5 centimètres de long.

TROISIÈME PARTIE

FORMATION DU PIGMENT (PIGMENTOGENÈSE)

Je me propose, dans cette troisième partie, de rechercher les modes de la formation du pigment, de la pigmentogenèse, et d'apporter quelques contributions aux processus cytologiques de la pigmentation. Tandis que dans la seconde partie, consacrée à la formation histologique des cellules pigmentaires, je m'étais limitée à l'étude de l'origine des chromatocytes dans les organes des Amphibiens à l'état larvaire et l'adulte, je ferai appel pour cette étude cytologique à des objets très variés. Je n'entreprendrai pas l'étude complète de chacun de ces objets, auxquels je demanderai seulement des documents et des arguments. J'espère former ainsi un faisceau de faits suffisamment probants, par leur diversité même et par leur convergence, en faveur des conclusions que je présenterai à la fin de ce travail.

Je me limiterai aux deux sortes principales de pigment, qui se rencontrent chez les Vertébrés, les pigments ferrugineux d'une part, les mélanines d'autre part, en n'accordant bien entendu à ces catégories qu'une valeur relative et conventionnelle.

I. — Pigments ocres (ferrugineux).

1° *Historique.*

Ces pigments doivent leur nom à ce qu'ils contiennent du fer décelable; on les a appelés aussi *pigments hématogènes*, parce qu'on admet

qu'ils dérivent directement des globules rouges du sang et que le fer qui y est contenu provient de l'hémoglobine. Rappelons que les expressions d'*hémosidérine*, de *pigment ocre*, de *rubigine* ont été employées aussi pour les désigner, mais que ces expressions ne sont pas exactement synonymes; l'hémosidérine est le pigment où le fer est à l'état de combinaison organique, la rubigine est celui où le fer est à l'état inorganique.

Ce pigment est morphologiquement figuré par des mottes de couleur ocreuse (*Eisenkörner*), donnant les réactions du fer.

Ces réactions se produisent sans préparation préalable dans le cas du fer inorganique; elles doivent être précédées d'une attaque de la combinaison organique ferrugineuse par l'alcool acide, d'une libération du fer qui est naturellement masqué.

Quincke (1880, 1883, 1884) a étudié les dépôts de pigment ferrugineux, qu'il appelle « sidérine », qui se forment au cours de l'anémie pernicieuse et de la pléthore expérimentale dans certains organes. Il a conclu que les globules rouges, englobés par les leucocytes, par les cellules de la rate et de la moelle des os, sont transformés en albuminates de fer, en partie dissous, en partie grenus, qu'on peut déceler par les procédés microchimiques. **Quincke** a indiqué les circonstances biologiques dans lesquelles survient la sidérose, et sur lesquelles nous n'avons pas ici à nous étendre. Elles peuvent se résumer en ce que le pigment ferrugineux, produit par décomposition globulaire directe, s'amasse dans les organes hématolytiques, où une partie servira à la néoformation de globules rouges et d'où une autre partie sera apportée au foie pour y être sécrétée par les cellules hépatiques.

Neumann (1888) a appelé hémosidérine l'albuminate de fer qui forme le pigment ferrugineux. **Milner** (1904) a admis la succession de deux pigments qu'il appelle hémosidérine I et hémosidérine II; dans la première le fer est si étroitement lié qu'il ne peut être décelé; dans la seconde, tout en conservant l'état de combinaison organique, la liaison devient assez faible pour permettre la réaction. **Hunter** (1892) a confirmé, que dans la sidérose par hématolyse, l'hémosidérine est un albuminate de fer.

Au contraire, pour **Kunkel** (1881), **Auscher et Lapicque**, **Lapicque** (1897), le pigment ferrugineux est à l'état d'hydrate d'oxyde de fer, que **Auscher et Lapicque** appellent « rubigine ». **Abel** (1890) avait hésité entre un albuminate de fer et un corps albuminoïde imprégné d'oxyde ferrique. Nous avons vu d'ailleurs que **Lapicque** lui-même a dû faire des réserves sur la pureté de l'oxyde ferrique, dans le pigment ferrugineux, et admettre sa liaison avec une substance organique. Auparavant **Wiecklein** (1891) avait remarqué que les pigments ferrugineux d'une part ne donnent que lentement les

réactions de l'hydrate ferrique, et d'autre part résistent plus que lui aux acides minéraux forts.

Plusieurs auteurs ont admis la coexistence des deux sortes de pigment (de Filippi (1894), Biondi (1895). D'après ce dernier le fer est à l'état soit d'albuminate soit d'oxyde, parce qu'il y a des grains pigmentaires qui donnent la réaction seulement après démasquage par l'alcool acide et d'autres qui la donnent directement.

Une question à débattre est celle de l'âge des différentes sortes de pigment (pigment ferrugineux d'une part, hématoïdine et mélanine d'autre part) dans une même localité, dans un foyer hémorrhagique par exemple.

Pour les uns le pigment ferrugineux est le plus récemment formé. **M. B. Schmidt** (1889, 1895) a constaté, dans les mélanosarcomes choroïdiens ferrugineux, que les premiers dépôts de pigment formés dans les cellules jeunes ne donnent pas la réaction du fer, non plus que les cellules pigmentaires adultes du mélanosarcome elles-mêmes. Elle est au contraire de règle dans les tumeurs à la période de dégénération. Il a expliqué la présence du fer en disant que la partie du pigment qui donne la réaction n'est pas le résultat d'un mélange avec l'hémoglobine, mais représente la partie la plus jeune du tout, sur laquelle on peut encore déceler le caractère hématogène du pigment total. Il est vrai que, depuis, **Schmidt** est revenu sur cette opinion et ne considère plus que le pigment soit sidérofère avant d'être mélanique. **Schieck** (1905) confirme la première opinion de **Schmidt** et admet que le pigment qui donne la réaction du fer est plus jeune que celui qui ne la donne pas. **Carnot** (1897) a vu que, dans le tube digestif de la Sangsue, les masses brunes ferrugineuses (hémosidérine) perdent à un moment donné leur fer et se transforment en hématoïdine cristallisable.

Selon d'autres auteurs au contraire le pigment ferrugineux est le plus évolué.

Il faut ici citer surtout **H. Claude et Mlle Loyez**, qui ont consacré un important mémoire à l'étude des pigments formés dans les foyers d'hémorrhagie cérébrale. Ils ont assisté à l'apparition successive de trois sortes de pigments sanguins, caractérisant chacun un stade de l'évolution du foyer. Le premier est un pigment noir, inattaquable par les acides et alcalis, non ferrugineux; il se trouve à l'état libre, ou inclus dans les leucocytes ou dans les cellules nerveuses et névrogliques; il n'est pas une mélanine, mais un pigment spécial, comparable à celui de la malaria, dérivé comme lui de la matière colorante du sang bien que non ferrugineux; c'est une « hémomélanine ». Le second est un pigment ferrugineux, ocre, à l'état de granulations ou de masses amorphes, situé à l'intérieur de macrophages leucocytaires, conjonctifs ou névrogliques ou dans les cellules

nerveuses, ou bien libre. Le troisième est un pigment jaune, qui donne sa teinte au foyer hémorrhagique; il se présente sous forme de granulations ou de cristaux, est inaltérable par les acides et les alcalis et ne contient pas de fer décelable; il est le plus souvent intracellulaire et peut coexister dans les cellules avec le pigment ferrugineux. Les auteurs ont observé la variabilité de ces pigments. Le pigment noir en effet est plus ou moins attaquable par le sulfure d'ammonium; celui qui est intracellulaire est le plus parfait : celui qui est en grains amorphes est plus stable que le pigment cristallisé. De même le pigment ferrugineux n'est pas univoque; celui qui se rapproche le plus du fer inorganique, de l'hydrate ferrique, noircit immédiatement par le sulfure d'ammonium, bleuit de même par le ferrocyanure; il représente le dernier terme de l'évolution du pigment ferrugineux, terme précédé par toute une série de combinaisons à fer organique. Le pigment jaune enfin, qui est une hématoïdine, dont le fer n'est pas décelable directement, serait représenté par deux stades successifs, le premier cristallisé, le second granuleux amorphe. Tous ces pigments se succéderaient. Le pigment noir, diminuant avec l'âge du foyer au profit du pigment ocre, se transformerait en ce dernier. Le fragment jaune passerait de même au pigment ferrugineux; car la coloration au bleu de Prusse teint dans une nuance verdâtre, intermédiaire entre le jaune et le bleu pur, les inclusions de certaines cellules. Le terme ultime de la série serait donc le pigment ocre.

On a invoqué pour la formation du pigment ferrugineux deux processus différents. Ou bien il naîtrait de la phagocytose directe des globules rouges qui seraient ensuite transformés à l'intérieur de la cellule phagocyte; ou bien il proviendrait de l'imbibition de la cellule pigmentée par l'hémoglobine (ou par quelqu'un de ses dérivés) mise en liberté auparavant par la destruction des globules rouges. Autrement dit, il y aurait soit origine globulaire directe, soit origine hémoglobique indirecte. Nombre d'auteurs admettent la coexistence des deux processus.

L'origine directe par phagocytose globulaire a été admise et constatée sur les objets les plus divers par de très nombreux auteurs : **Langhans** (1870), **Rouget** (1874), **Quincke** (1884), **Sckreczka** (1888), **Ehrmann** (1885), **Naunyn et Minkowsky** (1886), **Neumann** 1888), **List** (1889), **Nasse** (1889), **Löwit** (1889), **Mühlmann** (1891), **Türck** (1892), **Hunter** (1892), **Thoma** (1894), **M. B. Schmidt** (1895), **Latschenberger** (1896), **Borst** (1897), **Lapicque** (1897), **H. Rabl** (1898), **Browicz** (1897, 1898, 1899), **Reich** (1900), **Düring** (1905), **Nardi** (1905), **Prenant** (1909), **Asvadourova** (1909), **Keiffer** 1910).

Ces recherches ont établi un certain nombre de faits.

Langhans, précédé par quelques très anciens auteurs, attribua le premier nettement aux phagocytes globulifères une grande importance pour la formation du pigment ferrugineux dans les extravasats et les thrombus. Il admit que l'hématoïdine provient de l'hémoglobine sortie des globules rouges et répandue dans l'extravasat; au contraire le pigment ferrugineux résulterait de la transformation de la matière colorante des globules rouges devenus la proie de cellules globulifères. **Neumann** a précisé que dans les extravasats la matière colorante du sang donne naissance à deux corps différents : l'hématoïdine privée de fer et cristallisable; le pigment ferrugineux (qu'il appelle hémosidérine), amorphe et disposé en grains ou mottes. Tout en admettant que la formation des deux sortes de pigment est indépendante de l'action de cellules globulifères, il soutient cependant que les deux pigments diffèrent par les circonstances de leur production; l'hématoïdine se forme quand le sang est répandu dans un tissu mort, l'hémosidérine se dépose dans le tissu vivant. Dans un caillot en effet, d'après les observations de **Langhans**, de **Neumann**, de **Skrzeczka**, l'hématoïdine occupe le centre, l'hémosidérine se forme à la périphérie, parce que là seulement sont les cellules dont l'intervention active est nécessaire à sa formation. **Neumann** et **Thoma** ont expliqué cette différence par l'influence de l'oxygène; en présence d'oxygène on obtient de l'hémosidérine; en l'absence d'oxygène il se forme de l'hématoïdine.

Naunyn et Minkowsky, à la suite d'empoisonnements d'Oies par l'hydrogène arsénié, ont trouvé dans les capillaires du foie de nombreuses cellules globulifères contenant du pigment ferrugineux et du pigment biliaire. Ils en ont conclu que la cellule globulifère dédouble l'hémoglobine des globules rouges incorporés en pigment biliaire et en pigment ferrugineux, qu'elle cède à la cellule hépatique. Les cellules globulifères de la rate et de la moelle des os ne renferment que du pigment ferrugineux. Chez les animaux empoisonnés par la toluylendiamine, le foie ne contient que du pigment ferrugineux. L'hémoglobine dissoute n'intervient en aucun cas pour la formation du pigment ferrugineux.

Plusieurs histologistes ont admis depuis, avec les auteurs précédents, que la transformation de l'hémoglobine en hémosidérine ne peut se faire qu'à l'intérieur et sous l'influence des cellules globulifères et par conséquent à la suite de l'englobement direct de globules rouges.

M. B. Schmidt, introduisant dans le sac lymphatique dorsal d'une Grenouille des morceaux de moelle de sureau, a conclu de cette expérience que l'action des leucocytes est nécessaire à la formation du pigment; il admet que les pigments ainsi produits se transforment ensuite les uns dans les autres.

Nasse estime que le pigment de la rate et d'autres organes provient des globules rouges, quand ils se détruisent sans se dissoudre, que ces globules soient ou non phagocytés par les leucocytes.

Latschenberger a observé que, dans l'hématolyse, des mottes pigmentaires incolores ou des cristaux marquent la dernière étape de la régression des éléments du sang (globules rouges, globules blancs et plaquettes).

Dans deux cas de mélanose du péricarde, **Borst** a vu que la sérosité péricardique et les cellules endothéliales contenaient, dans l'un des cas, des grains pigmentaires de taille très inégale et à côté d'eux des grains brun rouille et enfin des amas de forme variée colorés en jaune verdâtre. De la présence de globules rouges plus ou moins altérés dans le liquide péricardique, l'auteur conclut qu'il s'agit de dérivés globulaires qui ont été pris par les cellules endothéliales, découpés en petits segments et transformés en pigment. Les grains noirs aussi bien que les bruns ont donné la coloration du bleu de Prusse, attestant ainsi leur provenance hématogène.

Türck a suivi jour par jour les différentes étapes de la formation phagocytaire de l'hémosidérine dans les parois d'un foyer d'hémorrhagie cérébrale. Les hématies se gonflent et se décolorent; l'hémoglobine disparaît. Des cellules phagocytaires apparaissent au contraire, dans lesquelles se montre vers le douzième jour le pigment ferrugineux sous forme de granulations nettes.

H. Rabl a étudié la formation du pigment sanguin dans le cas d'hémorrhagie du corps jaune. Alors des phagocytes pénètrent dans l'extravasat, incorporant des quantités énormes de globules rouges (jusqu'à cinquante). Puis dans les cellules se dépose entre les érythrocytes phagocytés du pigment grenu, tandis que plus tard on trouve des mottes de pigment plus considérables. Peu à peu les érythrocytes disparaissent, le phagocyte se rapetisse et se transforme en une cellule pigmentée à peu près sphérique.

Le pigment de la rate, étudié par **Reich** sur des Grenouilles d'hiver, consiste en amas pigmentaires occupant les mailles du réticulum splénique et formé de cellules pigmentées ou de conglomérats de grains pigmentaires libres et de taille variable. Ils offrent la réaction de l'hémosidérine. On peut suivre leur formation aux dépens de globules sanguins transformés. La destruction débute à la périphérie du globule, tandis que le noyau et le corps cellulaire demeurent indemnes; puis elle progresse jusqu'à ce qu'il se forme un bloc pigmentaire de la grosseur du globule rouge. Plus tard le noyau du globule dégénéré devient pycnotique, puis caryorhectique. On ne trouve que rarement des cellules ayant englobé des érythrocytes; l'activité normale des phagocytes de la rate cesse donc en hiver, où la catabiose des érythrocytes est extra-cellulaire.

M. **Prenant** a assisté, dans la queue des larves des Amphibiens, dans le foie et la rate des Amphibiens, à la phagocytose des globules rouges par les leucocytes, qu'il appelle cellules mûriformes, et par les cellules pigmentaires développées dans le foie des Amphibiens Urodèles aux dépens des leucocytes de la couche et des travées lymphoïdes. Il a constaté la régression et la transformation de ces globules en boules de pigment donnant les réactions du fer.

Dans son étude de l'histologie de la pigmentation utérine **Keiffer** a constaté la phagocytose des globules rouges de l'hémorrhagie menstruelle, chez la Chienne, par des macrophages de nature conjonctive ou plutôt leucocytaire, dont le portrait ressemble exactement à celui de nos cellules mûriformes. Une fois phagocytés, ces globules subissent des modifications analogues, dit-il, à celles décrites par **Kodis**, **Prowazek**, **Prenant**, Mlle **Asvadourova**. Il y a : premièrement formation de boules ou enclaves identiques à celles décrites par ces auteurs et dont les cellules mûriformes sont bourrées; en second lieu, élaboration par ces enclaves de granulations de pigment brun; troisièmement mise en liberté de ces granulations qui tombent dans le tissu conjonctif ambiant; puis formation de nouveau pigment par les boules jusqu'à épuisement de celles-ci; après quoi le leucocyte redevient un mononucléaire ordinaire; enfin résolution des grains de pigment en granulations qui sont ensuite phagocytées à nouveau. Chez la Brebis, il se produit aussi des cellules mûriformes, mais il ne paraît pas se former de boules ou enclaves, et l'auteur suppose que le globule tout entier subit la transformation pigmentaire; les grains de pigment sont mis en liberté par fragmentation des prolongements cellulaires et grâce à un phénomène analogue à la clasmatose, puis ils sont repris par les leucocytes.

Dans cet ensemble de faits, les constatations que **Browicz** a faites sur le foie occupent une place à part. Cet auteur a vu dans divers cas (foie ictérique, foie muscade) où l'hémoglobine avait pénétré dans la cellule hépatique en raison de la stase sanguine, se produire, dans le cytoplasma et même dans le noyau, des vacuoles à cristaux pigmentaires (bilirubine, méthémoglobine, hématine) d'origine hémoglobique. En injectant de l'hémoglobine à un Chien, il l'a trouvée cristallisée en nature dans le noyau. Bien plus des érythrocytes peuvent pénétrer dans la cytoplasma et même dans le noyau; il peuvent s'y transformer en boules éosinophiles, sur lesquelles se dépose du pigment hématique.

Tandis que dans les travaux précédemment analysés on a attribué à l'hémosidérine une origine globulaire directe et qu'on a admis sa formation intra-cellulaire à l'intérieur de phagocytes, on a aussi soutenu parfois l'origine extracellulaire de ce pigment.

Türck a vu le pigment libre extracellulaire apparaître dans les

parois des foyers hémorrhagiques cérébraux vers le dix-huitième jour, après que s'est formé le pigment ferrugineux intracellulaire.

Lapicque, dans des cas de diabète bronzé, a vu que dans le foie, le péritoine et d'autres organes, il existe des granulations ocre très abondantes, situées non seulement dans les cellules où elles peuvent être si nombreuses que le noyau en soit masqué, mais encore en dehors des cellules.

Peu d'auteurs ont soutenu exclusivement l'origine indirecte du pigment ferrugineux par l'hémoglobine préalablement dissoute. La plupart de ceux qui ont invoqué ce processus et lui ont donné même une grande importance en ont admis la coexistence avec celui de la formation phagocytaire directe : tels **Langhans** (1870), **Quincke** (1884), **Skrzeczka** (1888), **Ziegler** (1889), **Klebs** (1889), **Nasse** (1889), **Mühlmann** (1891), **Hunter** (1892), **Biondi** (1895), **Ribbert et Goldmann**, **Lapicque** (1897), **R. Virchow** (1900), **Heinz** (1901), **Gauckler** (1908), **Schilling** (1909), **Keiffer** (1910), **Brass** (1913).

Pour **Ziegler**, le sort des globules rouges dans un extravasat est variable En premier lieu ils peuvent être résorbés en nature par les lymphatiques; en second lieu, ils se dissolvent et laissent diffuser l'hémoglobine, qui est en partie résorbée, en partie transformée en hématoïdine d'une part, en mottes d'hémosidérine d'autre part; troisièmement les globules rouges se détruisent directement en se transformant en pigment brun amorphe; enfin les globules rouges ou leurs produits de désagrégation sont englobés par les leucocytes et s'y transforment en grains bruns. **Klebs** admet trois formes de destruction des globules rouges. La première c'est la dissolution de l'hémoglobine et l'imbibition diffuse des cellules puis la transformation par métabolisme cellulaire de l'hémoglobine en masses grenues; dans la seconde l'hémoglobine demeure dans les globules rouges qui se fragmentent et se transforment en grains d'hémosidérine; la troisième consiste dans la formation d'hématoïdine. **Heinz** a attribué la sidérose des cellules hépatiques et des cellules étoilées du foie à une hémolyse suivie de la précipitation granulaire des substances dissoutes à l'intérieur de ces cellules. D'une façon analogue, **Ribbert et Goldmann** montrèrent que certaines cellules, telles que les cellules endothéliales des capillaires du foie et de la moelle osseuse, ont la propriété de déposer à l'état de grains les substances colorées dissoutes circulant dans le sang.

Hunter admet deux formes d'hématolyse : une passive, qui se produit dans la rate et la moelle des os par le mécanisme de la phagocytose globulaire; une active qui consiste dans la mise en liberté de l'hémoglobine des globules rouges. La première forme donne lieu aux dépôts d'hémosidérine. Dans la seconde forme, l'hémoglobine devenue libre est reprise par les cellules hépatiques et transformée

en pigment biliaire; elle est prise en petite quantité par les cellules de la rate et par les leucocytes et peut se déposer en grains d'hémosidérine. Les cellules hépatiques ne peuvent pas produire cette dernière transformation, et le pigment ferrugineux qui se trouve en elles ou dans les cellules intravasculaires est apporté par les vaisseaux et vient de la rate ou d'ailleurs.

R. Virchow a conclu, pour le pigment de la rate, qu'il est un produit de la transformation directe de l'hémoglobine ou des globules rouges, et que, pour comprendre en général la formation du pigment à partir de l'hémoglobine, il n'est pas besoin de cellules et il suffit d'un extravasat ou d'un thrombus.

Lapicque admet l'existence de deux processus hématolytiques. L'un porte sur l'hémoglobine dissoute et aboutit à l'emmagasinement du fer dans le foie; l'autre se fait directement par les globules rouges extravasés et peut-être même par les globules rouges altérés dans les vaisseaux, et il est suivi de l'accumulation du fer surtout dans les organes lymphoïdes. **Lapicque** admet que dans le premier cas il se produit une sorte de ferratine, dans le second de la rubigine.

Gauckler a montré que dans les états hémolytiques l'aspect du pigment ferrugineux variait selon la modalité même de l'hémolyse. Il distingue : une hémolyse normale, active, macrophagique, aboutissant à des inclusions pigmentaires diffuses ou figurées; une hémolyse normale, passive, sans intervention des macrophages, donnant lieu à des dépôts pigmentaires figurés dans la rate et à la surcharge pigmentaire du foie; une hémolyse du type intermédiaire, où, l'hémolyse étant passive, il y a cependant une réaction macrophagique et où les macrophages sont bourrés de gros grains pigmentaires qu'ils mettent en liberté en se détruisant.

Schilling a étudié les cellules étoilées du foie dans des cas d'hémochromatose, où il se produit l'hémofuscine de **Recklinghausen**. Les processus se passent à l'intérieur des vaisseaux; car il y a de l'hémoglobine circulante rendue libre par destruction globulaire, et un excès de cette matière, parce que toute l'hémoglobine n'est pas employée à la formation de la bile. N'ayant pas constaté de phagocytose globulaire directe (sauf dans un cas, chez le Chien), l'auteur admet que l'hémoglobine provenant de la destruction des globules rouges dans la rate et ailleurs, est prise puis précipitée à l'état de grains par des cellules étoilées. C'est en somme la reproduction de l'opinion de **Biondi**.

Keiffer, qui a constaté dans les hémorrhagies menstruelles de la Chienne et de la Brebis la formation de pigment ferrugineux par phagocytose globulaire, n'a pas observé cette phagocytose chez la Femme, où il admet que les mononucléaires fabriquent le pigment en se gorgeant de sang laqué.

La moelle des os renferme des dépôts de pigment, dont **Brass**, après divers auteurs, a étudié la genèse. Il rappelle qu'un certain nombre d'observateurs ont signalé le pouvoir phagocytaire des cellules endothéliales vasculaires et d'autres cellules de la moelle osseuse pour les corps injectés les plus divers. Du pigment ferrugineux y a été trouvé notamment par **Quincke** (1880, 1883), après transfusion sanguine chez des Chiens, sous la forme de corps sidérofères qui par leur forme, leur taille et leurs réactions attestent leur origine globulaire. **Glaevecke**, **Lipski** (1893) constatèrent, après injection de sels de fer, la présence d'un pigment ferrugineux, situé soit dans les cellules médullaires, soit autour des cellules géantes et des vaisseaux. **Naunyn et Minkowski** (1886), **Löwit** (1895), **Heinz** (1901), après l'hémolyse produite par des poisons sanguins, observèrent dans la moelle des cellules à hémosidérine. Bien auparavant **Bizzozero** (1869) avait signalé dans les cellules lymphoïdes de la moelle des grains de pigment qu'il attribuait à la destruction des globules rouges, et **Nasse** (1876) y avait décelé chez de vieux animaux la présence du fer. **Brass**, à son tour, constate chez divers animaux, dans les cellules du réticulum et les cellules endothéliales, des grains pigmentaires ronds ou irréguliers, brunâtres ou jaunâtres, mais jamais en forme de mottes. Ce pigment dérive sans doute du sang, bien que la réaction du fer y ait échoué. L'auteur dit n'avoir jamais été témoin de la phagocytose globulaire; il représente cependant (fig. 1) chez le Chien un globule rouge phagocyté, à côté du pigment. Il explique de la façon suivante la pigmentation des cellules endothéliales de la moelle; les globules rouges sont continuellement détruits, dissous ou fragmentés en mottes granuleuses, que prennent les leucocytes et les cellules endothéliales; mais il admet aussi que ces cellules peuvent phagocyter des globules rouges en totalité.

2° *Observations personnelles.*

J'ai étudié les conditions de formation et les caractères du pigment ferrugineux sur un grand nombre d'objets. C'est d'abord le foie et la rate des Amphibiens à l'état larvaire et adulte, et la queue des larves de ces animaux.

J'ai examiné la rate des Mammifères et particulièrement celle du Cheval. J'ai pu observer aussi chez un supplicié un ganglion mésentérique, qui présentait une remarquable pigmentation. Je dois la plupart de ces matériaux à l'obligeance de M. **Prenant**.

A ces observations je puis ajouter les constatations que j'ai

faites sur des organes d'animaux soumis à diverses expériences : hémolyse par la toluylendiamine, par l'eau distillée, injection de globules lavés, ou de globules de sang d'espèce étrangère.

A. *Queue des larves d'Amphibiens.* — J'ai à peine besoin de revenir sur les résultats que j'ai rapportés plus haut, concernant la queue des larves d'Amphibiens, et sur ceux qui ont trait au foie et à la rate de ces animaux à l'état larvaire et adulte. Nous rappellerons, dans la queue des larves et en général dans tous les organes larvaires, l'existence des phagocytes que nous avons appelés cellules mûriformes, la phagocytose active des érythrocytes par ces cellules, la transformation des érythrocytes phagocytés en boules qui donnent à un certain moment, lorsque la régression globulaire est déjà avancée et que la molécule d'hémoglobine est détruite, la réaction du bleu de Prusse. Ces boules représentent donc un pigment hématogène type, un peu particulier cependant et différent des autres en raison de la forme régulièrement arrondie du corps pigmentaire.

B. *Foie et rate des Amphibiens.* — Je m'étendrai davantage sur le foie et la rate des Amphibiens. Les résultats essentiels ont été consignés dans une note déjà ancienne (1907) et ont aussi fait l'objet d'une communication de M. **Prenant** (1909)[1].

J'ai constaté à plusieurs reprises la phagocytose des érythrocytes par les cellules pigmentaires du foie dans des préparations de *Bombinator* et de *Rana* d'hiver (fig. 10). Elle y est, malgré les dénégations de **Weidenreich** (1912), absolument certaine. On assiste graduellement à la digestion et à la fonte partielle des érythrocytes, comparable à la digestion des proies cellulaires incorporées par les Protozoaires et se produisant probablement aussi sous l'influence d'une sécrétion acide et diastasique. Il est impossible de décrire même des types principaux de destruction globulaire, tant paraissent être variées les modalités de la régression. Le noyau s'estompe; le cytoplasma hémoglobique devient basophile sans doute par imbibition chromatique due à la fonte nucléaire. Souvent l'érythrocyte, sans se morceler, diminue peu à peu régulièrement de volume, en con-

1. Dans l'étude du foie des Amphibiens j'ai négligé volontairement l'examen des cellules hépatiques.

servant sa forme elliptique ou tout au plus en s'arrondissant. Mais d'autres fois si le processus de digestion, au lieu de l'attaquer concentriquement, l'attaque sur un point seulement, il se produit une encoche qui l'entame plus ou moins profondément et finit par déterminer son morcellement. Ainsi s'explique qu'on puisse trouver dans la cellule pigmentaire de tout petits morceaux d'érythrocytes encore très reconnaissables cependant (fig. 10).

De l'attaque des érythrocytes résultent des boules parfaitement sphériques, qui représentent les restes des globules rouges. Les procédés de coloration histologique relativement simples, par exemple safranine vert-lumière, leur donnent des coloris extrêmement variés (fig. 22). Nous avons insisté déjà, dans notre note préliminaire, sur la signification de ces colorations polychromes des boules érythrocytiques. Elles signifient que dans une même cellule pigmentaire se trouvent représentées toutes les étapes successives par lesquelles passent le globule sanguin et sa matière colorante, attaqués, digérés et décomposés par les sucs sécrétés par la cellule.

Les boules d'origine globulaire donnent, bien entendu, la réaction du fer. Cette réaction peut colorer soit l'érythrocyte entier, soit une partie de celui-ci. L'étendue de la réaction dépend évidemment de celle de la destruction de la matière colorante de l'érythrocyte et de celle du fer rendu libérable à la suite de cette destruction. C'est ce que montre la comparaison des diverses images de la figure 10, qui, bien qu'empruntée à une rate, peut s'appliquer au foie où les aspects sont les mêmes.

La régression toujours plus prononcée des érythrocytes finit par donner lieu à des boules de petites dimensions, colorables par le bleu de Prusse souvent avec une grande intensité, et par conséquent alors très riches en fer. La localisation précise de la coloration du bleu de Prusse dépend, comme nous l'avons dit dans notre note et comme M. **Prenant** l'a aussi fait remarquer, de la qualité de la fixation du tissu. Dans des pièces bien fixées, le bleu est le plus souvent localisé aux boules qu'on vient de décrire. Si la fixation est défectueuse, la coloration est diffuse et se fait par plaques dans le corps cellulaire. Mais même sur

les objets exactement fixés, la coloration peut diffuser dans le cytoplasma; ce qui est dû soit à ce que bien réellement le fer n'est pas seulement concentré dans les boules mais imbibe aussi le cytoplasma, soit à ce que la libération du fer par l'alcool acide, ayant dépassé la mesure, a répandu le fer hors des boules auxquelles il était auparavant strictement limité. Il est difficile de savoir ce que représentent de l'ancien globule rouge, du globule total, ces restes globulaires. Ce n'est que tout à fait hypothétiquement qu'on peut supposer qu'ils correspondent aux stromas globulaires, dépouillés de leur hémoglobine, amoindris et condensés. On peut aussi penser que, de cette hémoglobine, après départ de la matière colorante, de l'hématine contenant le fer, il est resté la globine, fixée au stroma. Des recherches que nous rapporterons plus loin avaient été instituées pour élucider ce point, mais n'ont pas donné les résultats que nous en attendions. De la phagocytose et de la régression globulaires à l'intérieur des cellules pigmentaires, il résulte que celles-ci apparaissent constellées de boules de taille variable, de coloris divers, qui sont autant d'anciens globules rouges plus ou moins dégénérés (fig. 22). Ces boules forment sur le fond pigmenté du corps cellulaire des taches plus claires, que les grains pigmentaires respectent le plus souvent. A cet égard les cellules pigmentaires du foie diffèrent de la plupart des autres vrais chromatocytes. Dans ceux-ci en effet, dans les chromatocytes de la queue des larves d'Amphibiens, dans ceux des Invertébrés, on ne voit rien de semblable, et le corps cellulaire est uniformément semé de grains de pigment, sans qu'aucune autre enclave vienne rompre la monotonie du champ cellulaire. C'est que ces chromatocytes se sont formés par un autre procédé que celui qui donne naissance aux cellules pigmentaires du foie, et que la phagocytose globulaire est étrangère à leur genèse. On peut dire de plus que les cellules pigmentaires du foie diffèrent aussi de ces vrais chromatocytes, et qu'elles ne sont pour ainsi dire jamais adultes, parce qu'elles ne perdent jamais leur pouvoir phagocytaire. La phagocytose de nouveaux globules les entretient dans un état permanent de développement pigmentaire, qui peut leur être imposé dans des conditions physiologiques

et pathologiques diverses, sans qu'elles puissent jamais trouver la forme de repos et aboutir à l'état adulte.

Le foie des larves d'Amphibiens contient encore des cellules mûriformes, tout à fait semblables à celles de la queue et des autres organes larvaires. Ces cellules mûriformes renferment des boules sidérofères, colorables par le bleu de Prusse.

Il faut encore tenir un large compte des cellules étoilées de Kupffer (cellules endothéliales actives) dans la genèse du pigment hématogène et ferrugineux. Le pouvoir phagocytaire de ces cellules est bien connu. Parmi les corps phagocytés, il se trouve des érythrocytes qui subissent dans leur corps cellulaire les mêmes phénomènes de régression que précédemment.

Enfin je dois signaler des cellules à enclaves particulières, que j'ai trouvées dans certaines préparations. Ces cellules étaient parfois extrêmement nombreuses, notamment dans une larve d'*Alytes* de 5 centimètres. Elles siègent chez les Urodéles et chez la larve d'*Alytes* dans la couche lymphoïde superficielle (Fig. I, *cg*), d'où elles s'engagent dans les travées lymphoïdes (à moins que le sens de leur déplacement ne soit l'inverse). Les enclaves qu'elles contiennent sont absolument caractéristiques. Ce sont des grains arrondis, assez gros, de volume sensiblement égal, colorables électivement, par exemple en vert intense dans le procédé safranine vert-lumière. Ces enclaves donnent la réaction du bleu de Prusse. Elles subissent deux sortes de transformations. D'une part elles peuvent devenir basophiles, et par exemple sidérophiles avec la laque ferrique d'hématoxyline; la transformation basophile débute dans la partie centrale du grain et s'étend ensuite au grain tout entier; dans certaines cellules tous les grains ont subi cette modification et sont devenus noirs par l'hématoxyline au fer. L'autre transformation est une dégénérescence pigmentaire qui envahit le grain de plus en plus complètement et sur laquelle nous aurons à revenir.

J'ai examiné, parallèlement au foie, la rate d'un grand nombre d'Amphibiens adultes (*Rana*, *Bufo*). La formation du pigment ferrugineux s'y accomplit, à l'intérieur des divers macrophages de la rate, de la même façon que dans le foie, c'est-à-dire en

produisant des enclaves ferrugineuses colorables par le bleu de Prusse (fig. 21).

Les phénomènes dont il vient d'être question, dans le foie comme dans la rate, sont exagérés chez les animaux tenus en captivité (Grenouille, *Bombinator* d'hiver) et en état de misère physiologique. Il se fait alors une phagocytose, beaucoup plus intense qu'à l'état normal, des vieux globules. C'est à un *Bombinator* amaigri par le jeûne hibernal qu'est empruntée la figure 10; une Grenouille d'hiver offrait exactement les mêmes images.

C. *Expériences sur le foie et la rate des Amphibiens.* — L'exagération des phénomènes est encore plus grande à la suite d'hémolyse. J'ai pratiqué des expériences d'hémolyse, soit en injectant de l'eau distillée dans le système veineux de plusieurs Grenouilles, soit en empoisonnant des Grenouilles ou des Crapauds par une injection de solution de toluylendiamine dans les sacs lymphatiques ou dans la cavité péritonéale. D'une façon générale, à la suite de ces expériences, la phagocytose globulaire et la régression des globules englobés ont été beaucoup plus abondantes, dans le foie comme dans la rate, parce que l'hémolyse avait accru dans de fortes proportions le nombre des globules altérés et susceptibles d'être phagocytés. D'ailleurs les expériences ne devaient pas avoir pour simple but d'augmenter quantitativement les phénomènes; elles devaient aussi dans ma pensée les présenter sous une forme en partie nouvelle, puisque la phagocytose devait porter sur les globules artificiellement altérés, différents sans doute de ceux qui dans les conditions normales ne peuvent périr que de sénilité. Mais mon espoir a été à peu près déçu, et les processus observés dans ces conditions expérimentales n'ont présenté aucune particularité distinctive.

J'ai fait aussi d'autres expériences, qui promettaient plus qu'elles n'ont tenu. Elles ont consisté à injecter chez plusieurs Grenouilles et Crapauds des globules de même espèce privés de l'hémoglobine par lavage et réduits par conséquent aux stromas. La préparation de ces stromas était faite selon les indications données par Hammarsten. Le sang était lavé à plusieurs reprises avec 10-20 volumes de solution de NaCl à 1-2 p. 100, puis cen-

trifugé, et traité ensuite par le sulfate acide de potassium à 1 p. 100. Je me proposais, par l'injection de ces stromas, non seulement de multiplier les faits de phagocytose en ajoutant aux globules rouges susceptibles d'être normalement phagocytés un fort contingent de globules altérés voués infailliblement à l'englobement. Mais de plus j'espérais, en offrant aux phagocytes du foie et de la rate des globules incomplets et réduits aux stromas, pouvoir faire la part des images qui sur les coupes appartenaient à l'hémoglobine et de celles qui pouvaient d'autre part être attribuées aux seuls stromas.

Je n'ai pas réussi à faire ce départ intéressant, parce que, ainsi que je m'en rends compte à présent, les expériences ont été mal conduites. Il eût fallu d'abord vider l'animal graduellement de son sang propre et lui transfuser à mesure un sérum artificiel convenable, contenant les stromas en suspension. Ce sont des expériences à reprendre. Tout ce que j'ai pu constater sur les coupes, à la suite de mes essais, c'est le nombre énorme des globules (globules normaux et stromas) contenus dans les vaisseaux du foie et de la rate, et une différence de colorabilité de ces globules. Les uns, par exemple, dans une coloration safranine-orange, ont pris la safranine, tandis que les autres sont colorés par l'orange. Je suppose que les uns correspondent aux stromas injectés, les autres sont ceux-mêmes de l'animal d'expérience.

D. *Rate des Mammifères.* — J'ai examiné le foie et la rate d'un certain nombre de Mammifères, dont M. **Prenant** a mis les coupes à ma disposition. Ce sont : 1° des organes de Souris normales; 2° des organes de Souris empoisonnées par la toluylendiamine et de Souris injectées avec un sang d'espèce étrangère (Cobaye); 3° les rates de trois Chevaux.

La Souris ne paraît pas être un matériel favorable pour cette étude et je n'ai pu faire sur le foie et la rate des animaux normaux aucune observation digne d'être relatée.

Les expériences précitées ne m'ont donné non plus aucun résultat décisif, peut-être parce que je n'ai pas eu le temps de faire un examen assez attentif des coupes.

Il en est autrement des rates du Cheval, qui m'ont fourni des

faits intéressants. Dans ces rates fixées par des réactifs variés (liq. de Flemming, de Bouin, de Regaud) et colorées par diverses méthodes (laque ferrique d'hématoxyline, éosine-bleu de Kühne, Giemsa, Leishmann, triacide d'Ehrlich) on constate (fig. 29), outre des *Mastzellen*, deux sortes de cellules à enclaves spécifiques. Les unes sont des cellules pigmentées, les autres sont des cellules éosinophiles. Ces éosinophiles de la rate sont les éléments bien connus dans le sang du Cheval sous le nom de leucocytes de Semmer: mais ce ne sont pas là les vrais éosinophiles conjonctifs du Cheval, qui ont les caractères ordinaires.

Les cellules éosinophiles de la rate du Cheval sont caractérisées par un noyau typiquement bilobé et par un cytoplasma contenant un grand nombre de gros grains éosinophiles arrondis ou légèrement polyédriques, qui sont enfermés dans le corps cellulaire comme des noix dans un sac. Ces cellules, répandues uniformément dans toute la coupe, sont plus abondantes dans certaines régions où elles se touchent presque.

Les cellules pigmentées ont un noyau entier et renferment un nombre variable de grains colorés naturellement en jaune verdâtre, de forme arrondie ou plus souvent polyédrique, de taille variable le plus souvent mais fréquemment aussi très sensiblement égale, en général plus grande que celle des grains éosinophiles. Ces grains sont formés par du pigment ocre, qui donne la réaction du bleu de Prusse. Les cellules pigmentées existent, elles aussi, dans tous les points de la coupe, mais elles s'amassent en certains endroits, à l'exclusion des cellules éosinophiles.

Nous pensons qu'il y a, comme M. **Prenant** se propose de le démontrer plus amplement, un parallèle à établir, dans la rate du Cheval tout au moins, entre les deux espèces de cellules pigmentées et éosinophiles.

Ce parallèle est fondé sur plusieurs données. C'est d'abord la ressemblance très grande des cellules pigmentaires et des grains éosinophiles, qui à un faible grossissement est une véritable suggestion. Les deux sortes de cellules forment très souvent des groupes distincts, qui paraissent s'équivaloir. Dans les deux espèces cellulaires les grains pigmentaires et éosinophiles sont

contenus de la même façon, ont une forme analogue, une taille à peu près semblable. En second lieu, cellules éosinophiles et cellules pigmentées sont vouées dans la rate du Cheval à des dégénérescences qui, pour se faire par des processus différents, n'en conduisent pas moins dans l'un et l'autre cas à la destruction cellulaire. En troisième lieu, il résulte des observations de plusieurs auteurs, sinon des nôtres, que les deux sortes de grains, éosinophiles et pigmentaires, proviennent de façon analogue de globules rouges détruits et phagocytés par des macrophages et ont une origine hématogène semblable.

De ces faits on peut vraisemblablement conclure que les cellules éosinophiles et les cellules pigmentées représentent, par leur origine, leur évolution et leur involution finale, deux séries parallèles ou mieux divergentes, à partir d'une cellule phagocyte de globules rouges, cellule initiale qui n'est d'ailleurs peut-être pas la même dans les deux cas.

Il nous reste à légitimer les diverses propositions qui viennent d'être énoncées. Nous avons insisté sur la ressemblance morphologique des deux espèces de cellules. A cette ressemblance il faut ajouter l'existence possible de grains intermédiaires par leur colorabilité aux deux sortes de grains. C'est ainsi que, dans des préparations fixées par le liquide de Flemming et colorées par la safranine vert-lumière, ou bien fixées par le liquide de Bouin et colorées par la safranine et l'acide picrique, nous avons vu dans certaines cellules pigmentaires, parmi les grains de pigment colorés en jaune verdâtre, quelques-uns qui avaient fixé la safranine tout comme les grains des cellules éosinophiles. Nous reviendrons plus loin sur l'explication de ces formes de passage, peut-être plus apparentes que réelles. Weidenreich (1908) a nié l'existence de ces formes de transition.

Quant à l'origine des grains pigmentaires et des grains éosinophiles, si nous avons pu constater nettement celle des premiers, il ne nous a pas été possible de nous faire une opinion personnelle sur celle des seconds.

Il n'y a pas de doute possible sur la provenance globulaire des grains de pigment. Après beaucoup d'auteurs nous avons pu constater la phagocytose des globules rouges par des macro-

phages, la pigmentation de ces globules et leur transformation en grains pigmentaires qui donnent la réaction du bleu de Prusse le plus souvent même sans libération préalable (fer inorganique). La phagocytose globulaire, aboutissant à la formation de grains de pigment, a été constatée fréquemment, pour des macrophages variés : cellules du réticulum splénique, cellules endothéliales vasculaires, cellules géantes, dans la rate, les ganglions lymphatiques, les glandes hémo-lymphatiques, le foie (**Rawitz**, 1895, **Schumacher**, 1897, 1899, **Thomé**, 1898, **v. Kupffer**, 1899, **Heinz**, 1901, etc.). D'après ce dernier auteur l'hémophagie peut être directe ou indirecte; dans le premier cas les leucocytes phagocytent directement les globules rouges désagrégés en mottes; le fer formé est alors inorganique; dans le second cas, les leucocytes phagocytent des leucocytes chargés de débris hémoglobiques éosinophiles; dans ces conditions il se forme du fer organique.

L'origine globulaire des grains éosinophiles est au contraire discutée. La controverse se rattache à la conception qu'on s'est faite de la substance qui forme ces grains et de sa parenté avec la matière colorante du sang. Les uns ont prétendu que la substance des grains éosinophiles est voisine de l'hémoglobine. Les autres ont attribué aux grains éosinophiles une origine autochtone, admettant qu'ils se sont formés dans la cellule éosinophile même, soit par l'activité propre de son cytoplasma, soit aux dépens du noyau. Nous n'avons pu sur la rate du Cheval apercevoir d'indices sur l'origine globulaire des grains éosinophiles.

Les partisans de l'origine autochtone des grains éosinophiles sont, avant tout, ceux qui admettent que ces grains prennent naissance dans la cellule éosinophile par l'activité propre de son cytoplasma. La cellule éosinophile (acidophile) fabrique des grains acidophiles comme un autre leucocyte différencie des granulations d'autre nature. C'est la doctrine de la spécificité leucocytaire, appliquée au cas des leucocytes éosinophiles, telle qu'elle a été soutenue par **Ehrlich**, **Schridde** et leurs nombreux adeptes. Parmi les défenseurs de cette opinion il faut mentionner **Arnold** (1907) qui, faisant rentrer la formation des grains éosinophiles dans sa conception générale de l'activité des granules ou plasmosomes, a attribué à l'intervention

directe et spécifique de ceux-ci la formation des grains éosinophiles.

D'autres auteurs ont admis que les grains éosinophiles provenaient de la substance nucléaire dégénérée ou du nucléole. **Tettenhammer** (1893) a constaté que dans les spermatocytes une partie de la chromatine, au lieu de se colorer par les réactifs basiques devient acidophile; la substance acidophile ainsi formée envahit de plus en plus la cellule qui dégénère; elle est finalement prise par les leucocytes dont elle constitue les grains acidophiles. **Bogdanoff** (1898) pense que la substance éosinophile provient du noyau, plus exactement du nucléole; de même que le noyau des érythrocytes se détruit en totalité ou en partie, chez les Mammifères et les Batraciens, pour donner de l'hémoglobine, de même le noyau des leucocytes émet une substance analogue à la vitelline et à l'hémoglobine, qui est la matière éosinophile. Cette opinion a été précisé récemment par **Fiorio** (1912); il représente (sa fig. 4) la formation de grains éosinophiles aux dépens de corps cytoplasmiques qui proviennent en dernière analyse du nucléole : mais il admet aussi (fig. 14) la production de grains éosinophiles dérivés d'érythrocytes phagocytés.

L'idée d'une provenance globulaire des grains éosinophiles ou tout au moins de la parenté de la substance éosinophile avec l'hémoglobine a été fréquemment soutenue. **Pouchet** il y a longtemps avait affirmé l'analogie des deux substances hémoglobique et éosinophile. Depuis lors, cette analogie a été bien des fois reproduite, avec des arguments variés.

Schwarze (1891), **Weidenreich** (1901, 1905) constatèrent que les grains éosinophiles ont à l'état frais la teinte jaunâtre de l'hémoglobine. **Schwarze** observe que, sur les préparations colorées par le triacide d'Ehrlich et autres mélanges, les grains éosinophiles sont colorés autrement que les globules rouges; mais **Weidenreich** (1901) fait remarquer que par ce réactif la coloration des hématies est variable et que celle des grains éosinophiles est toujours dans le ton de l'une des nuances prises par les globules rouges. La présence du fer dans les grains éosinophiles, admise par **Barker**, a été niée par **Askanazy** (1904), mais **Weidenreich** observe que la réaction du fer est aussi toujours négative avec les globules rouges.

Weidenreich trouve une autre preuve de la provenance hématogène des grains éosinophiles des leucocytes dans le fait que plusieurs auteurs, **Sobotta** (1902), **Bonnet** (1902), **Kolster** (1903), ont décrit des cellules entodermiques, des cellules géantes, des cellules ectodermiques du chorion, qui étaient devenues granuleuses acidophiles après captation de débris globulaires. Pour diverses raisons **Sacharoff** (1895), **Pappenheim** (1898), **Klein** (1899), **Fuchs** (1899), **Lewis**,

Zietschmann (1905), **Gütig**, **Freytag**, **Goldzieher** (1912) ont soutenu l'origine globulaire des grains éosinophiles. Des expériences de **Stschastnyi** (1906) et de **Weidenreich** (1908) parlent tout à fait dans ce sens. Ils ont injecté dans la cavité péritonéale d'un animal du sang d'espèce étrangère, ont vu les érythrocytes se désagréger en grains, les phagocytes englober des érythrocytes entiers ou ces granules et devenir des cellules éosinophiles. Enfin l'étude de la rate du Cheval a convaincu **Weidenreich** de l'origine globulaire des corps éosinophiles : après une coloration au triacide, les grains éosinophiles se colorent en jaune, la plupart des érythrocytes en rouge, quelques-uns en jaune; la coloration de ces derniers, d'après l'auteur, est due aux altérations physiques et chimiques qui précèdent l'hémolyse globulaire. **Benda** (1908). **Schaffer** (1908), **Van der Stricht** (1908) se sont prononcés contre la genèse des grains éosinophiles aux dépens des globules sanguins. Nous ajoutons que sur la rate de Cheval nous n'avons pas non plus pu nous en convaincre.

La régression des cellules pigmentaires et celle des cellules éosinophiles se font par des procédés un peu différents conduisant à la disparition du caractère de la cellule ou même à sa mort (fig. 30).

De la part des cellules pigmentaires on note souvent la transformation basophile ou sidérophile des boules pigmentaires dans leur partie centrale, ou en un point marginal d'abord, dans toute leur étendue ensuite. D'autre part, ces boules, régulièrement arrondies ou polyédriques à angles émoussés, deviennent nettement anguleuses, et dès lors s'accolent les unes aux autres pour se fondre en masses de plus en plus considérables, ou au niveau desquelles se dépose alors du pigment noir grenu. Le noyau subit en même temps des transformations profondes; finalement il ne reste plus trace de la figure cellulaire dans l'ancienne cellule pigmentaire.

Du côté des cellules éosinophiles nous avons observé les faits suivants. Les grains éosinophiles se dissolvent, laissant à leur place des vésicules; la transformation vésiculaire peut atteindre tous les grains de la cellule, qui devient alors entièrement criblée de vacuoles. Ou bien les grains se fondent en une substance qui imprègne uniformément le corps cellulaire du leucocyte, auquel elle communique son acidophilie. **Weidenreich** a observé des transformations du premier type. De même

Jonnesco (1913), dans le lobe nerveux de l'hypophyse de l'Homme, a vu que les cellules éosinophiles peuvent se vider de leurs grains acidophiles et se transformer en éléments clairs et réticulés. Weiss (1892), Leredde (1895), Mezincescu (1902), ont constaté des altérations de la seconde forme. Dans ce deuxième mode, le noyau dégénère en se gonflant et devenant hypochromatique, le protoplasma prend des caractères basophiles, et les boules éosinophiles y deviennent indistinctes. L'élément finit par perdre tout caractère cellulaire (fig. 30, *3-5*).

M. Prenant m'a communiqué que, dans une tumeur intestinale à Sclérostomes du Cheval (dont la pièce lui avait été fournie par M. le Dr Langeron), il a constaté de curieuses formes d'involution des cellules éosinophiles conjonctives. Celles-ci sont de grands éléments, à noyau entier, à fines granulations acidophiles. A partir de cette forme de départ la régression peut se faire dans deux sens différents. Tantôt les granulations éosinophiles deviennent plus pâles, prennent des contours indécis, et se confondent en une substance diffuse rose à peine ponctuée, tandis que le corps cellulaire prend une forme arrondie ou ovalaire. Tantôt les granulations grossissent; et c'est peut-être ainsi que prennent naissance les grosses boules éosinophiles qui caractérisent le leucocyte de Semmer. Cette dernière forme, en quelque sorte adulte, peut à son tour dégénérer de diverses façons. Ou bien les boules disparaissent, laissant des vacuoles à leur place, ou bien elles cessent d'être franchement acidophiles et deviennent polychromatophiles. Ou enfin elles deviennent anguleuses, puis confluant en grosses masses éosinophiles peuvent former dans leur intérieur des granules de pigment, ou bien se transformer totalement en blocs pigmentaires. Jonnesco (1913), dans le lobe postérieur de l'hypophyse de l'Homme, a de même observé la transformation pigmentaire des cellules éosinophiles. C'est là un nouveau rapprochement à faire entre les grains de pigment ferrugineux et les grains éosinophiles.

E. *Ganglion mésentérique de l'Homme.* — J'ai pu observer des phénomènes intéressants, dans des préparations que M. Prenant avait faites, d'un ganglion mésentérique d'un supplicié, fixé par

le Zenker-formol et par le liquide de Bouin. Les ganglions du mésentère étaient remarquables à l'œil nu par leur aspect marbré dû à la coloration brun verdâtre des sinus. On trouvait dans les vaisseaux sanguins et les sinus lymphatiques de nombreux mononucléaires de grande taille, à noyau entier possédant un gros nucléole, à protoplasma basophile.

Le corps cellulaire était bourré de mottes jaune-vert noirâtre d'éclat particulier, comparable à celui des grains d'amidon, de forme arrondie, elliptique ou lancéolée. Tantôt ils étaient très gros, et jusqu'à deux ou trois fois plus volumineux qu'une hématie. Tantôt très petits et alors très nombreux, ils formaient dans la cellule une véritable poussière pigmentaire. Tel était souvent leur nombre à l'intérieur d'un macrophage qu'ils se comprimaient les uns contre les autres et prenaient une forme polyédrique, ressemblant alors aux mottes pigmentaires de la rate du Cheval. Souvent libres dans les vaisseaux sanguins, ils pouvaient en dessiner le trajet, par exemple dans les capillaires des follicules. Il est probable que ces corps dérivent des globules sanguins; car ils donnent la réaction du bleu de Prusse. Mais ils n'en peuvent pas provenir directement, par simple fragmentation; car ils sont souvent plus gros qu'eux; d'ailleurs ils ne se colorent pas par l'éosine comme les globules rouges.

D'autres macrophages de même nature, bien plus nombreux, étaient bourrés de granulations de pigment noir verdâtre, anguleuses, de toute taille, mais toujours plus petites que les mottes précédentes. Ces granulations, rarement libres dans les vaisseaux sanguins, appartenaient généralement à des cellules des sinus caverneux.

Un rapport évident lie les mottes jaunes et les granulations noires. Celles-ci dérivent des premières. On peut parfois voir en effet des granulations noires piqueter la motte pigmentaire jaune. Plus souvent, les plus fines mottes poussiéreuses se transforment directement en granulations pigmentaires noires. Exceptionnellement, à côté du pigment noir, se trouvaient des grains ou même de petits cristaux colorés en jaune orangé vif, et formés sans doute d'hématoïdine.

II. — Pigments noirs.

Le pigment ocre, ferrugineux, dont nous venons d'étudier quelques cas de formation, n'est pas le véritable pigment; il n'est qu'une substance colorée provisoire. Il n'est sans doute, comme nous le dirons plus loin, que préparatoire, ainsi que d'autres subtances d'ailleurs, à la formation du véritable et définitif pigment. Celui-ci est le pigment noir, mélanique, quelle que soit la variété chimique de la mélanine. C'est de ce vrai pigment que nous nous proposons à présent de rechercher l'origine cytologique.

Il est probable que cette origine est variable, suivant les variétés de pigments noirs, et que la diversité des sources et des matières premières auxquelles le pigment mélanique est emprunté correspond aux différentes sortes chimiques de pigment définitif (**M. Prenant**, 1913).

Dans sa communication à la Société de Biologie, M. **Prenant** a signalé brièvement quelques-uns des modes de formation variés qu'il a observés et que nous rapporterons en partie d'après lui. Il est probable qu'il y en a beaucoup d'autres, que fera connaître une étude des nombreux cas de pigmentation réalisés dans la série animale.

Dès à présent, M. **Prenant** nous propose de grouper sous trois chefs principaux les modes de pigmentogenèse et le sources du pigment noir.

C'est d'abord une origine *nucléaire* et plus précisément *nucléolaire*. C'est ensuite une origine *protoplasmique*, exactement *mitochondriale*. C'est enfin une origine *plastique* et *paraplastique*, aux dépens de *plastes* ou même de simples *enclaves*.

1° *Origine nucléaire et nucléolaire du pigment noir.*

Plusieurs auteurs ont placé dans la chromatine du noyau ou dans le nucléole l'origine du pigment noir, qu'ils ont comprise de diverses façons, et qui se ferait par des processus très variés.

Je forme un premier groupe des auteurs qui ont constaté que le pigment prend naissance au contact du noyau et en ont conclu à son

origine nucléaire. **Mertsching** (1889) a vu, dans l'écorce du poil et dans le mélanosarcome, le pigment débuter au niveau de la membrane nucléaire. **Jarisch** (1892), dans la queue des larves de Triton, place également dans le noyau l'origine première du pigment. **Mulon** (1903) croit à l'origine nucléaire des granulations pigmentaires de la surrénale, parce qu'il a vu paraître au contact de la membrane nucléaire des grains très petits, correspondant aux granulations pigmentaires primordiales et possédant les réactions de la chromatine intranucléaire.

En second lieu toute une série d'histologistes ont attribué l'origine du pigment à une destruction nucléaire. Le début est marqué par l'apparition de granules pigmentaires dans le noyau même, constaté par **Steinhaus, Leydig, Maurer, Ajello, Rosenstadt** (cités par **Szily**, 1911). **Mertsching** (1889) fut le premier à admettre que le pigment est dû à la destruction de la cellule, spécialement de son noyau. **Lukjanow** (1891) a constaté dans le mélanosarcome la formation du pigment par mise en liberté de plasmosomes du noyau mort, mais pour des raisons théoriques il a écarté l'idée de l'origine nucléaire du pigment. D'après **Pizon** (1899), qui a étudié le pigment des Tuniciers, les grains pigmentaires naissent par histolyse protoplasmique et nucléaire et sans phagocytose globulaire; une partie de la substance se dissout dans le plasma ambiant, le reste se transforme en granules pigmentaires. **Distaso** (1908) a vu, chez les Escargots, le pigment se former par désagrégation du noyau. **Ritter et Kuhnt** concluent à l'origine nucléaire du pigment rétinien, **Kuhnt** parce qu'il a souvent constaté à la place du noyau un corps d'aspect pigmentaire. **Jonnesco** (1913) a vu dans le lobe nerveux de l'hypophyse humaine le noyau des cellules éosinophiles subir la dégénérescence caryorhectique et les granulations nucléaires se répandre dans le cytoplasma, dont les grains éosinophiles persistent, mais en se fondant en une substance homogène. A ce moment débute la transformation pigmentaire de la cellule éosinophile, à laquelle les granulations éosinophiles ne prennent aucune part; ce sont les substances nucléo-albumineuses qui deviennent les granules de prépigment, puis de pigment définitif.

On peut ranger dans une troisième catégorie les opinions qui rapportent la pigmentogenèse nucléaire à une émission nucléaire de substances ou de corps de forme plus ou moins bien précisée. Cette manière de voir a été soutenue, certainement à tort, par **Batail-lon** (1891), pour la formation du pigment épidermique dans la queue du têtard; il a en effet admis que le pigment prend naissance aux dépens de corps particuliers et bien connus (corps d'**Eberth**), qui seraient eux-mêmes des boyaux chromatiques, des productions nucléaires. Il dit avoir vu aussi le noyau émettre des balles chroma-

tiques, qui se transforment en masses pigmentaires ou s'émiettent en granules subissant la dégénérescence pigmentaire. **Bohn** (1901) attribue la formation du pigment à des émissions chromatiques. Mais **Marinesco** (1909), pour le pigment noir des cellules nerveuses, a contesté l'origine nucléaire directe : il croit que l'action du noyau est tout au plus indirecte et consiste à fournir seulement une substance mélanogène capable de se transformer en pigment.

Les observations de **Rössle** (1904), **Staffel** (1906), **Meirowsky** (1910), et surtout de **v. Szily** (1911) sont beaucoup plus précises. Elles ont été faites sous l'inspiration de la grande théorie de la réaction nucléo-plasmique de **R. Hertwig**, rapportant la pigmentogenèse à l'émission nucléaire de chromidies, qui a pour but de maintenir dans la cellule l'équilibre nucléo-plasmique. Elles ont eu pour point de départ les observations faites par **R. Hertwig** chez *Actinosphærium*. Chez ce Protiste, dans des conditions de nutrition défectueuses, le noyau émet des chromidies qui se répandent dans le cytoplasma et s'y transforment en pigment.

Rössle a constaté dans un mélanosarcome la teneur très forte du noyau en substance nucléolaire, dans des cellules encore apigmentées ou pauvres en pigment. Il a été témoin de l'issue de la substance nucléolaire et de sa transformation en granules pigmentaires, et décrit les stades successifs par lesquels passe la cellule en voie de pigmentation. **Staffel** a confirmé les données de **Rössle** pour un cas de xeroderma pigmentosum. **Meirowsky**, étudiant la peau, les tumeurs pigmentaires, les yeux de l'embryon, trouve, partout où il y doit y avoir pigmentation, une augmentation de la substance « pyroninophile », c'est-à-dire de la pyrénine nucléolaire. Cette substance fait issue dans le cytoplasma, et s'y dépose soit en fines granulations, soit sous forme d'enclaves polymorphes. Quand la pigmentation survient, la subtance pyroninophile offre toutes les nuances, du rouge de la pyronine au noir du pigment.

Le mémoire de **v. Szily** mérite une place à part, tant par la précision des faits observés que par l'importance des résultats. Il a étudié la pigmentogenèse dans l'épithélium rétinien de l'œil d'embryon de Poulet de quatre à cinq jours et dans les mélanosarcomes de l'œil. Dans l'œil des embryons, il représente, dans une série de figures très démonstratives, à côté de bâtonnets pigmentaires, d'autres bâtonnets de même forme et de même taille, apigmentés et colorables par les teintures nucléaires, dont il observe toutes les étapes de la transformation en bâtonnets pigmentaires. Ces bâtonnets incolores sont des chromidies nucléaires sorties du noyau, pendant l'état de repos nucléaire. Mais lors de la mitose, des chromosomes se répandent aussi dans le cytoplasma et s'y transforment en pigment. De ces bâtonnets pigmentaires résultent des

mottes de pigment; les plus gros blocs pigmentaires sont dus à la confluence des mottes fournies par la transformation de deux ou plusieurs noyaux. Dans le mélanosarcome choroïdien, **v. Szily** observe que pendant la mitose le noyau produit des corps arrondis qui, devenus cytoplasmiques, augmentent de grosseur, soit en s'accroissant soit en se fusionnant, puis se transforment en pigment. Mais ce n'est pas là le mode le plus fréquent de pigmentogenèse; il en est un autre beaucoup plus important (fig. 47 et suivantes). On voit sortir du noyau au repos une quantité de filaments chromidiaux, les filaments se transformer en granulations pigmentaires. Ou bien on constate que la membrane nucléaire se rompt en un point et que le nucléole en sort, tandis que les restes de la substance chromatique nucléaire se transforment en pigment; c'est une pigmentation par dégénérescence nucléaire. Dans un autre mode de dégénérescence nucléaire (Pl. VII), le noyau se lobe et devient géant; il se détache du noyau des bourgeons qui tombent dans le cytoplasma et deviennent achromatiques; ces restes nucléaires achromatiques se pigmentent et donnent lieu par leur fusion à des conglomérats arrondis. Il peut ne se produire qu'un seul bourgeon nucléaire qui subit la pigmentation. Ou bien c'est le noyau tout entier qui dégénère et se pigmente. De ses observations **v. Szily** conclut que le pigment a une origine nucléaire et qu'il y a deux modes de pigmentation; l'un actif ou productif, consistant dans l'émission de chromidies dans le cytoplasme et dans leur pigmentation ultérieure; l'autre, dégénératif, consistant dans la transformation pigmentaire de bourgeons nucléaires ou du noyau entier.

M. Prenant m'a rendu témoin de faits qui ne laissent aucun doute sur l'origine nucléolaire du pigment, dans un cas tout au moins. Il s'agit de la rate d'un *Scyllium canicula* de grande taille. Là, comme l'a décrit très exactement **Mlle Drzewina** (1911), on peut trouver deux sortes de leucocytes éosinophiles, qui ne prennent aucune part à la formation pigmentaire.

Celle-ci (fig. 31) se passe dans des cellules spléniques ordinaires. Ces cellules possèdent habituellement un appareil nucléolaire, formé d'un nucléole principal acidophile et de nucléoles accessoires basophiles. Dans certaines cellules, il n'existe que le nucléole principal mais considérablement accru. Dans d'autres, ce noyau ne renferme plus de nucléole, mais on voit à côté de lui dans le cytoplasma une boule éosinophile de même taille. Elle représente : soit le nucléole sorti en personne du noyau;

soit la substance nucléolaire diffusée hors du noyau; soit enfin une substance de nature chimique nucléaire formée de toutes pièces dans le cytoplasma, à la suite des troubles nutritifs dont cette cellule a été certainement le siège, et dont témoigne l'appauvrissement du noyau en chromatine. Le noyau s'incurve en fer à cheval autour de la boule éosinophile qu'il comprend plus ou moins étroitement dans sa concavité. Cette boule grossit alors et se pigmente, de façon discrète d'abord, par de petites granulations noires, et de façon massive ensuite. Elle se transforme ainsi en une masse pigmentaire arrondie qui peut devenir très volumineuse. Nous nous sommes assurée que toutes les masses pigmentaires que contient cette rate se forment par le processus qui vient d'être décrit et ont par conséquent une origine nucléolaire, et qu'aucune n'est due à la transformation pigmentaire intégrale d'un érythrocyte, comme on l'a décrit dans beaucoup de cas et ainsi que cela se passe certainement dans quelques-uns.

2° *Origines plastique et paraplastique.*

On sait que M. **Prenant** (1904) a proposé et que l'on a généralement accepté, en France du moins, l'expression de « plastes », pour désigner les corps cytoplasmiques qui précèdent dans leur apparition les diverses enclaves paraplastiques parce qu'ils les élaborent à leur niveau, ou se transforment pour les produire.

Les plastes correspondraient objectivement, par exemple, aux plus gros granula mis en évidence par la méthode d'Altmann et par d'autres procédés. Il va de soi, d'après la notion même de ces plastes, qu'il ne peut y avoir aucune démarcation tranchée entre ces plastes et les enclaves paraplastiques, graisseuses, amylacées et autres qui leur succèdent.

On a admis d'abord la transformation pigmentaire d'enclaves paraplastiques variées, ensuite la pigmentation des plastes eux-mêmes.

Je commencerai par décrire les faits relatifs à la pigmentation des enclaves. Les enclaves paraplastiques, qu'on a considérées comme pouvant être les points de départ, les substratums ou même les agents d'un dépôt pigmentaire, sont des enclaves *grais-*

seuses, *vitellines* et surtout *ferrugineuses*; nous ajoutons à cette liste les enclaves ou boules *colorables par les colorants vitaux*. Il semble, dans certains cas, que du pigment puisse succéder à des enclaves graisseuses et celles-ci se transformer même en pigment[1]. De même on a admis que les enclaves vitellines de l'œuf se pigmentent, d'après certains auteurs.

A. *Formation sur les enclaves ferrugineuses.* — Ce sont les enclaves ferrugineuses de pigment ocre qui ont été le terrain de formation pigmentaire le plus souvent décrit.

Il faudrait faire de nombreuses citations pour tenir compte de toutes les observations plus ou moins précises, où l'on a constaté que des granules de pigment noir, de mélanine non ferrugineuse, se forment au niveau et même, a-t-on pensé, aux dépens des enclaves ferrugineuses d'origine hématogène. De telles observations ont été faites partout où se trouvent des cellules renfermant de pareilles enclaves, c'est-à-dire dans le foie, dans la rate, les organes hématolytiques en général, dans les foyers hémorrhagiques. Nous nous bornerons à citer quelques-unes de ces observations.

Borst (1897), dans deux cas de mélanose du péricarde, a constaté que les mottes ferrugineuses proviennent de la phagocytose et de la fragmentation de globules rouges en petits granules d'abord bruns, puis noirs, de pigment mélanique.

Keiffer (1910), étudiant la pigmentation de la muqueuse menstruelle chez la Chienne, la Brebis, la Femme, y trouve, à l'intérieur de macrophages, des boules ou enclaves, le plus souvent formées par des fragments d'érythrocytes phagocytés. Ces enclaves élaborent des granulations de pigment jaune-brun, qui sont mises en liberté. Le processus de pigmentogenèse continue jusqu'à épuisement de ces boules.

M. **Prenant** (1909), revenant sur cette question, l'a très explicitement traitée. Ou bien, dit-il, les grains de pigment se forment au niveau des plastes, à leurs dépens et par leur activité propre, ou bien ils se déposent en dehors des plastes et sans leur participation. Parmi ces plastes pigmentophores, figurent les boules ou mottes, d'origine globulaire ou non. On peut faire valoir plusieurs argu-

1. Nous ne décrirons pas ici la formation du pigment sur les enclaves graisseuses non plus que vitellines, parce que nous les retrouverons dans le dernier chapitre.

ments en faveur de la formation de pigment par et dans ces boules ou mottes. La preuve directe consiste dans l'observation de grains de pigment dans l'intérieur des boules elles-mêmes. Tantôt assez discrets, ces grains pigmentaires peuvent ailleurs être confluents et former une pelote, qui a la forme et le diamètre des plastes ou boules pigmentées. On a souvent sous les yeux des pelotes semblables, constituées par un conglomérat de grains pigmentaires empâtés dans une gangue protoplasmique fondamentale. M. **Prenant** conclut que, s'il y a des observations tout à fait probantes, en faveur de la genèse du pigment dans les enclaves et plastes, on voit au contraire souvent, dans les cellules prépigmentaires telles que les cellules mûriformes, et aussi dans les cellules pigmentaires développées, les granules de pigment se déposer entre les plastes. Dans les cellules jeunes, la situation interstitielle par rapport aux plastes des cellules pigmentaires est ordinairement très nette; dans les cellules âgées, les plastes ou enclaves, qui résultent de la transformation des érythrocytes, se montrent souvent réservés en clair sur le fond brun ou noir du corps cellulaire farci de pigment. M. **Prenant** rappelle que **Rabl** a, de façon analogue, observé dans le corps jaune hémorrhagique que c'est entre les globules rouges phagocytés que paraissent les grains pigmentaires, d'abord isolés, puis agglomérés en masses de plus en plus importantes. En somme, d'après M. **Prenant**, il est possible que les deux procédés de formation pigmentaire soient réalisés, c'est-à-dire la production et le dépôt tantôt intra-plastique, tantôt extra-plastique de pigment.

J'ai examiné à nouveau la queue des larves d'Amphibiens, le foie et la rate d'Amphibiens normaux ou ayant subi l'hémolyse par l'eau distillée ou la toluylendiamine, pour y préciser le point de savoir si le pigment se développe au niveau des enclaves ferrugineuses ou dans leur intervalle.

Dans les cellules mûriformes par exemple, qui constituent à cet égard l'objet d'étude le plus favorable, il est tout à fait certain que les grains pigmentaires apparaissent au début entre les boules provenant des érythrocytes phagocytés (fig. 18, 19, 20).

Dans le foie et dans la rate des Amphibiens, il en est de même si l'on s'adresse à des cellules jeunes où la pigmentogenèse ne fait que commencer. Mais il est certain aussi que, par les progrès de la pigmentation, les plastes peuvent être envahis également et se transforment en totalité en blocs pigmentaires. La figure 16 montre un cas extrême à cet égard. La cellule est

tout entière formée d'un groupe de grosses mottes pigmentaires, indépendantes les unes des autres, qui dérivent certainement chacune d'un corps ou enclave sidérofère. Nous pourrions multiplier ces figures, qui varient à l'infini. Cependant, rappelons que, dans la cellule pigmentaire adulte du foie des Amphibiens, les enclaves d'origine érythrocytique, quelque avancées qu'elles soient dans leur régression, paraissent toujours, sur des coupes très minces, claires et exemptes de pigment.

Nous croyons donc pouvoir conclure que le dépôt de pigment débute au contact, mais non au niveau, des enclaves ferrugineuses et qu'il n'envahit celles-ci que secondairement.

A la formation du pigment par les enclaves ferrugineuses d'origine globulaire on doit rattacher la transformation totale du globule rouge en un bloc pigmentaire. On peut en effet considérer la première comme le mode indirect, la seconde comme le mode direct d'une pigmentogenèse de même source, puisque les enclaves ferrugineuses sont formées par des globules phagocytés ou proviennent d'hémoglobine dissoute, sont en un mot d'origine hématogène.

Cette pigmentation directe et totale de l'érythrocyte a été souvent admise, plus souvent même qu'elle n'a été bien constatée. On l'a observée surtout dans le sang circulant, où elle donne lieu, après la désagrégation de l'érythrocyte pigmenté, à du pigment libre véhiculé par le sang. **Engel et Kiener** (1887), **List** (1889), **Afanassieff**, **Stadelmann** (1891), **Ziegler** (1894), **Biondi** (1895) ont vu les globules rouges se désagréger pour donner naissance au pigment libre. Celui-ci peut être repris par les leucocytes, qui le phagocytent et le véhiculent. La destruction de ces leucocytes à leur tour peut rendre le pigment de nouveau libre.

List, qui a étudié la crête du Triton mâle, y a vu à l'intérieur des vaisseaux des granules pigmentaires isolés, des amas de pigment et des globules sanguins, offrant des signes de dégénérescence pigmentaire. On voit apparaître d'abord des grains de pigment dans le corps cellulaire; dans un stade ultérieur le noyau lui-même est envahi par le pigment.

Afanassieff a observé, à la suite d'une faible intoxication par la toluylendiamine, que des granules colorés se détachent des globules rouges, qui en même temps se décolorent. Ces granules et ces globules rouges altérés et décolorés nagent dans le plasma et par-

viennent ainsi dans le foie, la rate et d'autres organes. Une forte intoxication détermine la désagrégation complète des globules rouges pigmentés, en même temps que l'apparition d'hémoglobine dans le plasma. **Engel** et **Kiener** sont arrivés au même résultat.

Keiffer (1910) suppose que les blocs pigmentaires de la muqueuse menstruelle de la Brebis, au lieu de provenir comme chez la Chienne de la pigmentation d'enclaves ferrugineuses, ou comme chez la Femme du sang laqué absorbé par les mononucléaires, sont dus à la dégénérescence pigmentaire d'un globule rouge entier.

La transformation pigmentaire totale des globules rouges nous paraît indéniable.

Nous l'avons observée dans le foie, dans la rate des Amphibiens. Dans le foie, des érythrocytes phagocytés, qui ont conservé leur taille et leur forme mais dont la substance est altérée, peuvent déjà subir un commencement de pigmentation. Il en résulte des blocs pigmentaires naturellement beaucoup plus gros que ceux qui dérivent des enclaves ferrugineuses dues à la fragmentation des érythrocytes. Mais nous avons vu, par l'étude de la rate de *Scyllium* qu'on peut inexactement attribuer à la pigmentation des érythrocytes des corps pigmentaires qui ont une tout autre origine. La plupart du temps, comme il arrive dans le cas des cellules mûriformes, les érythrocytes ne se pigmentent que quand ils sont très réduits de dimensions, très transformés, devenus des boules ou enclaves. Encore dans ce cas avons-nous vu que ce n'est pas au niveau même de ces boules érythrocytiques mais entre elles que, le plus souvent, le pigment paraît se déposer.

Si dans les tissus et à l'intérieur des phagocytes la pigmentation directe de l'érythrocyte total est sans doute assez rare, il n'en est pas de même pour les érythrocytes du sang circulant, où elle est au contraire certainement fréquente et où nous l'avons constatée après plusieurs auteurs. Elle nous parut hors de doute notamment à l'intérieur des vaisseaux capillaires en pleine régression, qui s'oblitèrent dans la queue des têtards en métamorphose, selon des processus connus, que nous avons observés mais que nous ne décrirons pas. Ces capillaires contiennent des érythrocytes altérés mais non pigmentés, des érythrocytes

ayant subi une pigmentation plus ou moins complète, des grains de pigment libre.

B. *Formation sur les boules colorables par les teintures vitales.* — La question s'est posée pour moi de savoir si les enclaves qui fixent le rouge neutre et les autres colorants vitaux ne sont pas, elles aussi, capables de produire du pigment à leur niveau.

Nous avons fait en effet bien souvent l'observation suivante sur les boules colorables au rouge neutre, sur celles des cellules épidermiques, des cellules conjonctives, et des cellules de péritoine des larves, mais non sur les grosses boules contenues dans les mailles du réseau jaune. Si l'on examine une préparation fraîchement colorée, ces boules se montrent parfaitement homogènes et dépourvues de granulations. Mais si la préparation est abandonnée quelques heures ou un ou deux jours à elle-même, il apparaît au niveau de chaque boule un ou plusieurs granules noirs, qui en imposent absolument pour des grains de pigment, qui se seraient formés secondairement sur chaque boule. J'ai observé de même que, dans des préparations colorées au bleu de Nil-sulfate et examinées au bout de quelque temps, les boules du réseau jaune, teintes métachromatiquement, se décolorent avec dépôt de grains et de cristaux noirs.

J'ai fait il y a plusieurs années une observation du même phénomène, bien plus frappante encore, que M. **Prenant** (1909) a relatée dans sa communication au Congrès des Anatomistes à Nancy. En colorant par le rouge neutre des têtards d'*Alytes* et examinant la queue, on constate que la coloration dessine dans toute l'étendue de la queue (et d'ailleurs aussi dans le corps) un réseau rouge à larges mailles très régulièrement quadrangulaires. La vésuvine colore électivement aussi le même réseau. Avec un objectif plus fort (fig. 11) on voit que ce réseau est formé de boyaux remplis de petites boules ou grains très serrés les uns contre les autres. Çà et là des taches ovalaires sont ménagées en clair et dépourvues de grains. Il n'y a pas de doute qu'il s'agisse d'un réseau cellulaire; et il n'est pas davantage douteux qu'on ait sous les yeux un réseau lymphatique. Les grains colorés sont les enclaves cytoplasmiques des cel-

lules endothéliales lymphatiques, et les noyaux cellulaires y sont réservés en clair. La lumière du vaisseau serait annihilée par ces cellules; le réseau lymphatique serait plutôt formé par des boyaux pleins que par des canaux.

Nous espérions pouvoir répéter cette observation sur la queue de larves d'Anoures voisins d'*Alytes*, tels que *Pelobates*, *Pelodytes*, *Bombinator*, mais nous n'avons pu attendre l'époque convenable pour chercher à nous procurer ce matériel. Sur les larves des autres Anoures (*Rana*, *Bufo*) et des Urodèles, on ne voit rien de ce réseau.

Tout ce que nous avons aperçu, qui pourrait correspondre chez ces animaux au réseau lymphatique continu de l'Alyte, ce sont des figures étoilées et ramifiées, constituées elles aussi par un alignement de boules colorables, et de nature cellulaire. Mais elles étaient isolées les unes des autres et représentent par conséquent plutôt les grandes cellules conjonctives que des tronçons du système lymphatique (fig. 13)[1].

Bruntz (1909) a prétendu, au Congrès de Nancy, que les cellules du réseau lymphatique de l'Alyte étaient les mêmes que celles qu'il avait réussi auparavant (1907) à colorer avec le carminate d'ammoniaque par la méthode des injections physiologiques, et qu'il considère pour cette raison comme des néphrocytes du système lymphatique. Il identifie aux boules colorables par le rouge neutre celles qu'il a mises en évidence par l'injection de carminate d'ammoniaque, c'est-à-dire les grains des néphrocytes lymphatiques.

Mais M. **Prenant** ne croit pas à la superposition exacte des deux ordres de faits. D'abord ce ne sont pas des boules toutes de même taille, mais des grains plus petits et inégaux que **Bruntz** a décrits. Ensuite M. **Prenant** n'a pas réussi par injection de carminate à mettre en évidence le réseau lymphatique que colore le rouge neutre. Enfin l'identité des deux images ne lui est pas devenue évidente, après comparaison avec les pré-

1. Nous avons consulté, pour renseignements sur la disposition anatomique et sur la structure histologique du système lymphatique de la queue des larves d'Amphibiens, le mémoire de **Hoyer** (1905), qui ne contient que la description anatomique d'ensemble de l'appareil lymphatique. Nous n'avons pu nous procurer ceux de **Tavaro** (1906) et d'**Helzield** (1911).

parations de larves injectées au carminate qui lui avaient été données par **Bruntz**.

Quoi qu'il en soit de la nature exacte des boules du réseau lymphatique de l'Alyte, voici la curieuse constatation que nous avons faite fréquemment (fig. 12) et que chacun peut répéter facilement. Si l'on suit au microscope avec un objectif faible les transformations d'un réseau coloré, on voit qu'au bout de dix minutes environ certaines travées se décolorent, et plus tard le réseau tout entier cesse d'être visible. Avec un objectif à immersion, on constate que les boules colorées ont disparu et que les travées décolorées sont à présent marquées par des traînées de grains ou de petits bâtonnets cristallins noirs. En suivant le processus d'instant en instant, on voit que chacune des boules se décolore et se transforme en une vésicule à l'intérieur de laquelle le grain ou bâtonnet noir est mis en liberté et s'agite d'un mouvement brownien extrêmement vif, ainsi qu'il arrive toujours pour les grains en suspension dans un liquide à l'intérieur d'une sphère creuse. Ici, comme précédemment, chacun des grains ou bâtonnets noirs paraît être un élément de pigment mélanique qui se serait formé aux dépens de la boule colorable.

Contre cette interprétation cependant parle la rapidité même avec laquelle se serait accomplie cette pigmentogenèse invraisemblable. Ce qui rend aussi improbable qu'il s'agisse de pigment, c'est que dans chacune des boules il ne se forme jamais qu'un grain. Aussi M. **Prenant** et moi avons-nous songé que l'apparition de ces grains pourrait s'expliquer de tout autre façon. Nous avons pensé que peut-être au contact de la substance des boules et sous son influence la matière colorante se décompose, en même temps que la substance des boules se détruit. Car après l'apparition des grains il est impossible, par une nouvelle coloration vitale au rouge neutre, de colorer les boules à nouveau et d'y faire par conséquent réapparaître les grains noirs. Il se passerait entre la substance des boules et la matière colorante une réaction indéterminée, de laquelle résulterait le grain noir. Ce qui plaide en faveur de cette explication, c'est que toutes les couleurs vitales ne produisent pas le phénomène. La vésuvine par exemple, qui colore aussi les boules

du réseau lymphatique, ne détermine pas la formation de grains noirs.

Nous avons alors songé, M. **Prenant** et moi, que peut-être d'autres faits analogues, consistant dans l'apparition de grains à l'intérieur d'une sphère colorée par les teintures vitales, pourraient recevoir la même explication. Nous nous sommes demandé si les grains de ségrégation, décrits par le prof. **Renaut** (1908) dans les boules colorées par le rouge neutre des cellules conjonctives dites « rhagiocrines », ne seraient pas dus au même phénomène. Sur le conseil de M. **Prenant** j'ai appliqué à l'épiploon et au tissu cellulaire sous-cutané de divers animaux jeunes (Rat, Souris, Lapin) la méthode employée par **Renaut** pour mettre en évidence les grains rhagiocrines. C'est-à-dire qu'après coloration vitale au rouge neutre, j'ai fixé dans le liquide de Lenhossèk (aussi dans le liquide de Bouin, ou dans le formol à 5 p. 100 qui m'a paru conserver le mieux la couleur), puis j'ai coloré par l'hématéine-pyrosine et par le bleu de méthyle en suivant les indications de l'auteur; j'ai inclus dans le mélange d'Apathy, laissé sécher et monté dans l'huile à immersion. Ces préparations m'ont amenée à constater ce qu'est en général le sort des boules après la fixation.

Je déclare tout d'abord que, bien que j'aie obtenu de très brillantes fixations de la couleur des vésicules rhagiocrines, je n'ai jamais constaté les images représentées par **Renaut**, par exemple dans ses figures 2 et 6[1].

J'ai observé, en suivant sous le microscope une préparation d'épiploon ou de tissu sous-cutané coloré par le rouge neutre, que dans chacune des sphérules colorées il apparaît spontané-

1. Voici les principaux faits de la description de **Renaut**, qui sont intéressants à notre point de vue. Le rouge neutre vital colore des vacuoles « dont chacune se développe autour de chaque grain, lequel occupe son centre ». « Il laisse, par contre le grain de ségrégation complètement incolore. » « Quand une cellule... est conservée pendant plusieurs heures dans la chambre humide et à air de Ranvier, elle y meurt... Toutes les vacuoles se décolorent; alors chacune d'elles montre en son milieu un grain de ségrégation unique et central. » « Si, avant de fixer au Lenhossèk, on a lavé dans l'eau la préparation au rouge neutre, vacuoles et grains s'évanouissent. Si on la colore, après fixation..., les grains restent incolores et les vacuoles le sont également. » Il est superflu d'insister sur l'analogie de ces phénomènes avec ceux que nous avons observés sur les boules vitales colorables des cellules lymphatiques et d'autres cellules et que nous avons décrits plus haut.

ment au bout d'un certain temps un grain un peu diffus, quelquefois central, plus souvent marginal, sombre ou même noir (Fig. V, *E*). Après fixation, la boule se transforme en un grain ou un bâtonnet ou un vermicule, comme si la substance colorée de toute la boule s'était ramassée sous l'action du réactif dans ces grains, bâtonnets ou vermicules. L'examen de cellules conjonctives de plus grande taille et pourvues de cellules

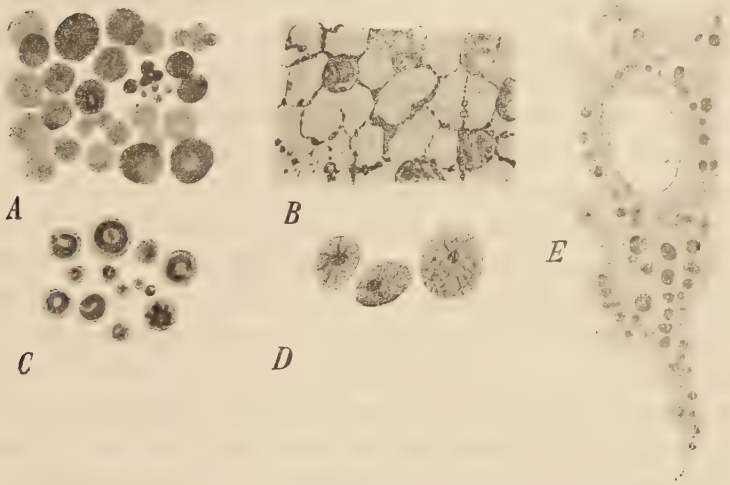

Fig. V. — *Aspects des boules colorables vitales, après fixation ou sans fixation.*

A. Boules du réseau jaune, chez une larve de *Rana*, après un jour de séjour dans le rouge neutre, sans fixation (× 500).

B. Même préparation, après l'action sous la lamelle du liquide de Bouin dilué. Coloration diffuse et virée au rose du fond de la préparation. Les boules se résolvent en grains et en fragments qui se rassemblent en un réseau périphérique (laquage ?). Finalement il ne reste plus qu'un réseau ou une poussière de grains isolés, brunâtres. Les boules ainsi altérées peuvent se réunir et former des amas mûriformes pseudo-cellulaires. A la suite de l'action du nitrate d'argent, aspect analogue.

C. Boules du réseau jaune, colorées au rouge neutre, après action du liquide de Bouin. Larve de *Bufo*. La substance des boules s'est séparée en deux matières, dont l'une claire et diffuse, l'autre plus foncée, concrétée sous forme de grains, de croissants ou d'anneaux (× 500).

D. Boules du réseau jaune colorées au rouge neutre et fixées par le liquide de Lenhossèk. Différenciation dans la boule d'un corps central plus sombre, et dans la zone périphérique claire de taches radiées (× 500).

E. Cellule conjonctive du tissu cellulaire sous-cutané d'un Lapin de trois jours, obtenue par boule d'œdème au rouge neutre, examinée au bout d'une demie-heure. Différenciation dans chaque boule d'un grain plus sombre, marginal ou central (× 1 000).

plus grosses, celles du Triton, m'a permis de faire plus aisément les mêmes constatations.

J'ai recherché aussi ce que devenaient, après la fixation, les boules colorables, plus grosses encore, que contiennent les

cellules épidermiques et surtout le réseau jaune de la queue des larves d'Amphibiens. J'ai vu que, sous l'action du réactif fixateur, la boule laissait se concréter des grains plus colorés (Fig. V, *B*) qui occupaient une situation variable et qui par exemple pouvaient se déposer en un anneau discontinu à la périphérie de la boule (Fig. V, *C*). D'autres fois (Fig. V, *D*) il se forme un grain central autour duquel s'irradient des tractus plus colorés que le fond même du globule.

On peut conclure, ce me semble, de ces observations que les réactifs fixateurs séparent, dans les boules colorables au rouge neutre, deux substances : l'une plus dense qui se concrète en grains ou filaments dans lesquels la couleur se concentre et que la fixation conserve; l'autre plus fluide, faiblement colorée en rose, qui continue à remplir toute la boule.

Quant au grain central que **Renaut** met en évidence et qu'il considère comme un grain de ségrégation, il ne doit pas, puisqu'il est incolore, être regardé comme un produit artificiel dû à la fixation de la matière colorante. Mais on peut se demander s'il n'est pas à identifier avec les grains que l'on voit se former avant toute fixation sur les boules des cellules conjonctives de Mammifères, et avec les grains ou bâtonnets noirs que nous avons vus se produire spontanément au niveau des boules du réseau lymphatique de l'Alyte.

En tout cas, et pour conclure de cette digression nécessaire, nous ne croyons pas pouvoir considérer à coup sûr, à cause des circonstances très singulières de leur formation, les grains ou bâtonnets qui se forment au niveau des boules colorables par les teintures vitales, comme des grains pigmentaires de sécrétion.

C. *Formation sur les plastes.* — La formation de pigment sur des plastes, c'est-à-dire sur des corps cytoplasmiques différenciés, véritables organites cellulaires, pourrait être rapprochée, par exemple, de celle de l'amidon dans les chloroplastes et leucoplastes végétaux telle qu'elle a été observée par **Lewitzky** (1910, 1911), **Guilliermond** (1911, 1912), **Maximow** (1913).

Schlapper (1905), dans les cellules épithéliales des plexus choroïdiens, a observé, par la méthode de coloration vitale, des

gouttelettes albuminoïdes entourées d'une mince couche de lipoïde, qui leur permet de fixer les colorants vitaux. Bien qu'il ne le dise pas expressément, on croit deviner, par l'inspection de ses figures 12, 13, que les granulations pigmentaires en chaînette qu'il représente (fig. 11 et 19) dérivent d'une dégénération de ces gouttelettes, auxquelles il donne du reste le nom significatif de globoplastes. Mais ailleurs (p. 107) il semble, comme nous le dirons plus loin, que ce soit de la transformation de grains mitochondriaux qu'il fait plutôt provenir les granulations pigmentaires.

D'après **Mulon** (1912), les enclaves pigmentées de la corticale surrénale prennent naissance par divers modes, dont trois sont une manifestation de l'activité mitochondriale. Dans un premier mode, il naît de la transformation d'une mitochondrie un plaste pigmenté, qui n'est qu'une mitochondrie à peine grossie et colorée; ce plaste évolue en se pigmentant de plus en plus; sidérophile d'abord dans toute son étendue, il se pigmente de plus en plus à partir de son centre.

Les mitochondries peuvent aussi se transformer en plastes fluides et volumineux, au centre desquels s'élabore une substance albumino-graisseuse qui se pigmente. Enfin de véritables cristaux lamellaires de pigment se forment aux dépens de plastes pigmentés, irréguliers, sidérophiles; ce processus rappelle celui que **Policard** (1912) a décrit dans les cellules hépatiques.

Ces observations, qui font naître le pigment de plastes provenant eux-mêmes de mitochondries, nous mènent à l'origine mitochondriale du pigment que nous allons à présent exposer.

3° *Origine mitochondriale.*

Quand on a fait le départ de toutes les formations pigmentaires qui s'effectuent avec le concours soit du noyau et des nucléoles, soit des plastes et des enclaves et notamment des enclaves ferrugineuses, il reste un grand nombre de cas de pigmentogenèse inexpliqués. C'est à ces cas que paraît convenir l'hypothèse d'une origine mitochondriale du pigment, que

M. Prenant (1913) a soutenue dans une communication récente à la Société de Biologie[1].

« On sait, dit M. Prenant, que par une intuition géniale, Altmann était parti de la constatation des grains de pigment dans une cellule pigmentaire et de l'image suggestive que donne une pareille cellule (représentée dans la première planche de son célèbre ouvrage), pour supposer que dans les cellules non pigmentaires devaient exister des granules homologues aux granules pigmentaires; c'est ainsi qu'il découvrit ses granules ou bioblastes, les mitochondries actuelles. A présent que nous connaissons les mitochondries, qui par leur ubiquité se sont imposées à beaucoup d'histologistes comme des organites fondamentaux de la cellule, il est tout naturel et bien facile, en renversant le sens de l'idée d'Altmann, de partir des mitochondries, organites constants de tout élément cellulaire, pour imaginer que dans certaines cellules et sous certaines influences, ces mitochondries peuvent se transformer en granules pigmentaires et devenir des « chromochondries ». Du particulier Altmann s'était élevé au général; du général on peut aujourd'hui redescendre plus modestement au particulier. »

Les paroles d'Altmann méritent d'être citées. « L'image, dit Altmann, en parlant d'une cellule pigmentaire d'une larve de Salamandre, n'offre certes rien qui n'ait déjà été connu et observé. Cependant je l'ai fait précéder les autres en quelque sorte comme frontispice, parce que ce furent de semblables cellules pigmentaires qui autrefois me conduisirent à rechercher les granules de la cellule en général. Il y avait là deux choses possibles : ou bien il n'existait pas dans d'autres cellules d'éléments constituants définis semblables à ceux-là, ou bien ils s'y trouvaient, mais à l'état incolore et par conséquent invisibles. Cette seconde possibilité, que cellules pigmentaires et cellules

1. Ce n'est pas que certains auteurs n'aient eu l'idée de l'origine mitochondriale du pigment. On la trouve exprimée par exemple par Mulon (1912), pour le pigment surrénal, par Guilliermond (1912), pour la carotine végétale. On pourrait encore rattacher à l'idée de l'origine mitochondriale l'opinion de v. Szily (1911), dont les chromidies, quand elles ont pris place dans le cytoplasma, sont devenues des mitochondries. Mais aucun auteur, avant M. Prenant, n'avait appuyé la théorie mitochondriale du pigment sur des bases aussi étendues et aussi solides.

incolores ont la même structure, mais sous forme tantôt colorée, tantôt incolore, s'est trouvée confirmée par les faits ». Plus loin **Altmann** discutant les critériums qui permettent de distinguer les pigments hématogènes des pigments mélaniques, écrit : « Ce qui pour le morphologiste pourrait cependant être important, c'est le fait que les granules des vraies cellules pigmentaires ont d'habitude une forme, une taille, une situation très régulières, et se distinguent par là d'autres pigments, par exemple de pigments hématogènes. »

En faveur de l'origine mitochondriale des granulations pigmentaires, des « chromochondries » suivant l'expression de **M. Prenant**, on peut faire valoir un certain nombre de preuves que **M. Prenant** n'a pu qu'indiquer dans sa note et que nous détaillerons davantage, en partie d'après les explications qu'il nous a données, en partie d'après des observations personnelles.

A. *Pigmentation directe des mitochondries.* — La première preuve, l'argument péremptoire à fournir, c'est la constatation de la production du pigment par les mitochondries et à leur niveau; c'est la pigmentation directe de la mitochondrie elle-même. On comprend qu'elle soit assez difficile à donner, vu la petitesse de l'objet. Il n'est pas facile de décider aux plus forts grossissements si un grain coloré en rouge ou en bleu par la méthode d'Altmann ou celle de Benda est devenu noir et pigmenté, en partie ou en totalité. Cependant **Mulon** (1912) a fait sur les mitochondries de la corticale surrénale une observation semblable. **Guilliermond** (1912) a vu que, dans la racine de Carotte, le pigment rouge, la carotine, cristallise à l'intérieur de longs chondriocontes qui s'épaississent en fuseau creux pour loger le cristal pigmentaire.

M. Prenant m'a dit avoir observé quelquefois, sur des préparations mitochondriales par la méthode de Benda (rétine ciliaire d'un supplicié), la pigmentation, le brunissement partiel des mitochondries. Rappelons que **v. Szily** (1911) a représenté très nettement la transformation pigmentaire de ses chromidies en bâtonnets, qui restés clairs et colorables par les réactifs à une extrémité sont noircis et pigmentés à l'autre.

Mais, faute d'une preuve directe, difficile à fournir, on peut

produire à l'appui de l'origine mitochondriale des grains pigmentaires tout un faisceau de raisons indirectes qui nous paraissent être sinon des preuves irrécusables, du moins des présomptions très fortes.

B. *Spécificité de la forme des chromochondries.* — La spécificité de la forme des grains dans chaque espèce de cellule pigmentaire est l'une de ces raisons. Car elle peut être mise en parallèle avec la forme spécifique des éléments du chondriome. On sait en effet que, dans deux régions cependant très voisines, la choroïde et l'épithélium pigmenté de la rétine, la forme des grains de pigment, des chromochondries, est différente. Dans la choroïde, ce sont des grains arrondis ou anguleux. Dans l'épithélium pigmenté de la rétine, ce sont, surtout chez les Vertébrés inférieurs, des bâtonnets souvent très allongés, ou même de véritables filaments, pouvant prendre des formes d'une régularité cristalline (**Frisch**, 1868, **Krückmann**, 1899). Or, on observe que la forme des mitochondries de la choroïde est aussi celle de grains arrondis ou anguleux. Les mitochondries de l'épithélium rétinien sont de véritables chondriocontes. La question est cependant plus complexe pour le cas de l'épithélium rétinien. Il peut y avoir, en effet, d'après **M. Prenant**, dans les cellules de l'épithélium rétinien, deux sortes de corps pigmentaires. Les uns siègent particulièrement, sinon exclusivement, dans les prolongements protoplasmiques que la cellule jette autour des bâtonnets et qui les coiffent plus ou moins complètement; ce sont les bâtonnets pigmentaires bien connus. Les autres, de forme ordinaire, c'est-à-dire anguleux ou arrondis, occupent le corps cellulaire et sont amassés autour du noyau. Les premiers paraissent être des formes fonctionnelles du pigment, adaptées à la forme même des prolongements cellulaires où ils sont logés. Ils résultent probablement d'une modification des seconds. Quant aux mitochondries, si on en voit souvent sous la forme de chondriocontes, on peut aussi les trouver à l'état de grains mitochondriaux. Il est donc possible qu'il existe deux formes de chromochondries correspondant à deux formes de mitochondries.

Un autre exemple de spécificité morphologique est fourni par

la rétine ciliaire de l'Homme (supplicié). On décrit la rétine ciliaire, celle qui double intérieurement par exemple les procès ciliaires, comme formée de deux couches de cellules : la couche profonde, très pigmentée, la couche superficielle incolore; mais cette dernière contient en réalité un peu de pigment. Or dans les cellules de l'assise profonde les grains très serrés sont gros et arrondis: les quelques éléments pigmentaires de la couche superficielle ont au contraire la forme de bâtonnets.

D'une façon générale, en tout cas, la comparaison de diverses cellules pigmentaires nous apprend que par leur taille et leur forme les chromochondries sont spécifiques. Comme le dit M. **Prenant** : « dans une espèce cellulaire donnée, les individus pigmentaires, c'est-à-dire les grains de pigment sont tout à fait semblables, et il semble bien qu'avec les mitochondries et les noyaux rien ne se ressemble plus d'une cellule à une autre de même espèce que les granulations pigmentaires ».

C. *Formes semblables des mitochondries et des chromochondries.* — La similitude de forme des deux sortes d'organites, mitochondries et chromochondries, est parfois très remarquable dans certaines cellules où on peut les trouver côte à côte. Il en est ainsi par exemple pour les cellules du tissu propre de l'iris et de la choroïde des Batraciens (fig. 33). On voit que les mitochondries, colorées en violet par le procédé de Benda et les chromochondries pigmentées ont la même forme. M. **Prenant** m'a signalé que dans l'iris de l'embryon de Seiche il existe deux sortes de cellules, les unes ne contenant que des mitochondries, les autres renfermant exclusivement des chromochondries, et que la forme des unes et des autres est identique.

D. *Coexistence des mitochondries et des chromochondries dans la cellule.* — En troisième lieu, dans une même cellule, peuvent coexister des mitochondries, ou du moins des granules colorables par les méthodes mitochondriales, et des chromochondries pigmentaires. Il en est ainsi pour les leucocytes de la couche et des travées lymphoïdes du foie des Urodèles, que nous avons vus se comporter comme des pigmentoblastes, c'est-à-dire se transformer en cellules pigmentaires.

La figure 23 représente une cellule pigmentaire encore peu

riche en pigment, dans un coin de laquelle se trouvent accumulés des grains mitochondriaux ou du moins colorables comme les mitochondries dans la méthode de Benda. Nous avons réussi à retrouver des images semblables dans plusieurs cas, où la coexistence des deux sortes de grains est tout aussi évidente. Comme il s'agit de préparations colorées par une méthode mitochondriale, nous nous croyons autorisée à admettre que ces grains sont des mitochondries. Il existe, tant dans la couche lymphoïde superficielle que dans les cordons lymphoïdes profonds, d'assez nombreux leucocytes présentant exclusivement et colorés de la même façon ces mêmes grains qui coexistaient avec les granulations de pigment dans une cellule pigmentaire. Nous ne croyons pas qu'il s'agisse de leucocytes acidophiles, dont les grains sont beaucoup plus gros et moins réguliers, non plus que de leucocytes basophiles, qui offrent chez les Urodèles des caractères particuliers. La présence simultanée de deux sortes de grains, basophiles et pigmentaires, dans un même leucocyte semble porter atteinte à la doctrine de la spécificité des leucocytes. Mais on sait que cette doctrine est très menacée, et que son plus ferme défenseur, **Ehrlich**, a été lui même obligé de faire d'importantes concessions. **Arnold** (1900, 1907) [p. 642] a vu que les cellules sidérofères peuvent contenir, à côté des granules de fer, des grains éosinophiles et pseudoéosinophiles; il affirme que les granules éosinophiles peuvent transformer de la graisse aussi bien que du fer, ce qui prouve leur non-spécificité.

En tout cas, il faut remarquer que les grains basophiles, dont il s'agit ici, ne sont pas des enclaves définitives, mais des mitochondries, que nous admettons pouvoir se transformer en chromochondries et qui représentent par conséquent dans la cellule non pas une seconde espèce d'enclaves granulaires, mais le premier stade des enclaves pigmentaires.

E. *Colorabilité vitale des mitochondries et des chromochondries.* — Une preuve d'un ordre différent réside dans la colorabilité des chromochondries aussi bien que des mitochondries par les colorants vitaux.

La coloration vitale des mitochondries a été observée par

divers auteurs, expliquée même par **Fauré-Frémiet**, **Mayer** et **Schæffer** (1912). Plusieurs histologistes (v. **La Valette Saint-George**, **Bolles Lee**, **Henneguy**) ont coloré les mitochondries des cellules séminales d'Insectes et de Mollusques et des œufs sur le vivant avec le violet de gentiane ou le dahlia. **Fauré-Frémiet** (1910) a repris cette recherche sur les mitochondries des Protozoaires, et **Rathery** sur celles du foie.

D'après les importantes observations de **Fauré-Frémiet**, **Mayer et Schæffer**, dans les cellules sexuelles et les Protozoaires, le rouge neutre teint fortement certaines granulations mais laisse les mitochondries incolores; le bleu de Nil au contraire et le bleu de crésyl brillant colorent à la fois granulations et mitochondries, les violets de dahlia et de gentiane, le brun Bismarck et dans certains cas le bleu de méthylène donnent aux mitochondries une coloration élective. Comme les mitochondries renferment des corps gras, et que certains colorants vitaux sont solubles dans les corps gras, les auteurs s'expliquent ainsi la coloration des mitochondries par les colorants vitaux. Ils remarquent cependant (p. 84) que les colorants vitaux des mitochondries ne sont pas tous de la même famille chimique. Un tableau, indiquant l'action des divers colorants vitaux des mitochondries sur les corps gras, montre que ceux qui colorent le mieux les mitochondries sont aussi parmi les plus solubles dans les corps gras.

Martinotti (1888), **Galeotti** (1894) ont constaté que les cellules pigmentaires fixent avec élection les colorants vitaux, alors qu'elles sont encore incolores.

La coloration du pigment définitif a été observée à plusieurs reprises, surtout par **Fischel** (1901). **O. Schultze** (1887) a constaté, chez les larves de Triton et de Grenouille, que le bleu de méthylène donne aux cellules pigmentaires noires une teinte bleu noirâtre et aux cellules pigmentaires verdâtres une teinte bleu clair. D'après **Mulon** (1905), les granulations pigmentaires de la surrénale se colorent par le rouge neutre. **Oxner** (1908) a vu, chez des Némertes, que le rouge neutre teint les taches pigmentaires de la peau. Mais c'est surtout à **Fischel** (1901) qu'on doit à cet égard les renseignements les

plus précis et les plus complets. En faisant vivre des larves de Batraciens pendant un certain temps dans des solutions très étendues de colorants vitaux, il a constaté que les grains de pigment sont colorés et même conservent plus longtemps (pendant des mois) la couleur que le protoplasma des autres cellules. Nous expliquerions volontiers avec **Fischel** la persistance de la coloration dans les grains pigmentaires en disant que ceux-ci sont des organites (nous dirions : des mitochondries) à vie ralentie, où, les phénomènes d'échange étant moins actifs, la coloration vitale, plus lente peut-être à se produire, est aussi plus longtemps à s'effacer. **Fischel** conclut que la persistance de la coloration des grains de pigment prouve que ces grains ne sont pas des particules vivantes, et qu'**Altmann** a eu tort d'en faire des bioblastes. « Quelques matières colorantes, dit **Fischel** (p. 500), (telles que le bleu de méthylène, le violet neutre, le bleu de Nil, les couleurs violettes) possèdent la propriété de colorer les granules pigmentaires, ceux au moins des cellules épithéliales. Ce fait est en soi intéressant, car il montre que ces éléments doués d'une coloration propre peuvent encore aussi développer des affinités colorantes. » L'auteur fait remarquer que, tandis que les grains protoplasmiques (nos boules) perdent rapidement leur coloration, les granules pigmentaires la conservent, sans dommage pour l'animal, pendant des mois, et il se sert de cette différence pour conclure que les uns sont des organites tout à fait distincts des autres. Il représente (fig. 15, 16, 21, 22) des cellules pigmentaires épidermiques, dont les grains de pigment ont été colorés en verdâtre par le bleu de méthylène.

Nous-même avons constaté à maintes reprises la coloration des grains de pigment dans les cellules épidermiques, dans les grands chromatocytes noirs et jaunes du tissu conjonctif. Nous avons déjà indiqué à propos de ces derniers que le bleu de méthylène les surcolore nettement dans un ton verdâtre. Nous avons constaté aussi que le nitrate d'argent modifie et renforce la couleur noire du pigment.

J'ai pu me convaincre, non seulement par des colorations vitales mais encore par des colorations variées faites après

fixation, que la couleur brune des grains de pigment n'est pas saturée et que ces grains peuvent encore admettre une coloration complémentaire. C'est ce que j'ai, par exemple, constaté sur des préparations de foie de Pleurodèle et de Salamandre; après le mélange de Biondi-Heidenhain ou bien la triple coloration de Flemming, les grains pigmentaires étaient nettement colorés par l'orange G.

F. *Situation pareille des mitochondries et des chromochondries dans l'architecture cellulaire.* — Il me reste à produire les deux arguments qui me semblent les plus forts en faveur de l'origine mitochondriale des grains pigmentaires.

On constate, dans des cellules d'espèce diverse, que les mitochondries et les chromochondries ont dans l'architecture de la substance cellulaire une valeur égale, qu'elles peuvent se remplacer et qu'elles peuvent occuper dans le corps cellulaire une situation pareille.

Il en est ainsi pour beaucoup d'Amphibiens. Nous avons vu, dans des préparations d'œuf de Crapaud faites par M. **Prenant**, que les chromochondries de la couche corticale, très pigmentée, et les mitochondries de la région centrale, incolore ou très pauvre en pigment, ont la même situation cytologique. Elles siègent de la même façon dans le réseau cytoplasmique, dont les mailles logent les plaquettes vitellines.

C'est sans doute une observation du même genre qui a inspiré à **Houssay** (1890) les lignes suivantes à propos des cellules ectodermiques de l'Axolotl. « Il y a, dit-il, balancement entre la taille des granules et la présence du pigment. Ainsi des cellules actives ont de petits granules et sont pigmentées, des cellules au repos ont de gros granules et sont dépourvues de pigment. Lorsque celles-ci entrent en activité, les granules prennent des dimensions plus faibles et le pigment y apparaît. »

L'équivalence des mitochondries et des chromochondries est plus évidente encore sur des préparations de larves de Grenouille, colorées par la méthode de Benda, que M. **Prenant** nous a montrées et dont il avait fait la démonstration au Congrès des anatomistes à Paris en 1911.

En comparant l'épiderme du tégument ordinaire et l'épithé-

lium de la cornée, le premier pigmenté, le second apigmenté et pourvu seulement de mitochondries, on trouve une grande similitude dans la disposition des mitochondries et des chromochondries (fig. 35). Dans l'épiderme on observe : dans la couche superficielle des grains de pigment, dont plusieurs s'engagent jusque dans les stries du plateau recouvrant de la cellule, et mélangées à ces grains quelques mitochondries de même forme; dans la couche profonde des grains de pigment, particulièrement disposés en un croissant appliqué contre la face superficielle du noyau. Dans l'épithélium cornéen, les grains de pigment de la couche superficielle sont remplacés par des mitochondries; à la place du croissant pigmentaire des cellules profondes on trouve un croissant de grains mitochondriaux.

G. *Substratums incolores (mitochondriaux) des chromochondries.* — Une dernière preuve réside dans ce fait que sous les grains de pigment on peut mettre en évidence des corps colorables de même forme qu'eux, qui en constituent les substratums et qui ont reçu en Allemagne les noms de *Pigmentbildner*, *Pigmentträger*. Ces substratums ont été assimilés à des granula ou plasmosomes, c'est-à-dire à des mitochondries, qui ne seraient pas simplement les supports du pigment mais seraient aussi les organites formateurs, les plastes du pigment.

L'existence de ces substratums, de ces plastes a été prouvée de diverses façons, et a été aussi théoriquement admise.

L'idée première de ces substratums ou plastes remonte évidemment à **Altmann**, qui l'exprima plus ou moins explicitement dans son livre sur les organismes élémentaires. Elle fut surtout développée après lui par **Reinke** (1893, 1894), **Galeotti** (1894), **Fischel** (1896), **Lubarsch** (1897). **Reinke** admit que le pigment paraît d'abord sous la forme de préstades clairs et cristallins, dont la transformation spécifique ou la pénétration par une matière colorante donne lieu aux pigments foncés. Il les appela *Pigmentbildner* et les compara aux trophoplastes végétaux qui se transforment en grains de chlorophylle. Il les met en évidence en dépigmentant, après fixation préalable, par l'eau oxygénée; une coloration par la safranine lui montre alors que les grains de pigment décolorés ont pris le réactif colorant (sa fig. 10). Le substratum du pigment est donc autre chose que ce pigment lui-même. Se demandant comment se forme

le pigment, l'auteur répond que tout prouve qu'il se produit d'abord un grain organique qui accumule ensuite le pigment; le pigment, irrégulièrement distribué au début, remplit ensuite au stade de maturité tout le substratum sphérique. **Reinke** pense que le substratum ne joue aucun rôle actif dans la formation du pigment, qui s'y amasse purement et simplement. Il croit que dans la larve de Salamandre les grandes cellules pigmentaires jaunâtres « couleur de lavande » (fig. 3, 4) ne sont que la forme incomplètement développée des grands chromatocytes noirs (fig. 6, 7, 8, 9), dans laquelle le pigment est encore à l'état de préstades à peine teintés. Comme les cellules pigmentaires claires sont fréquentes chez la larve et manquent chez l'adulte, comme il y a toute transition de coloration entre les enclaves des cellules claires et des cellules foncées, **Reinke** vit dans ces faits des arguments en faveur de la conception des *Pigmentbildner*.

Fischel soutient aussi la réalité de ces *Pigmentbildner*. En faveur de cette réalité parle le fait que le grain de pigment des cellules noires peut être débarrassé de sa substance pigmentaire et être coloré comme un granulum. Le développement du pigment est aussi très probant. Dans le péritoine comme dans la peau de la larve de Salamandre, on trouve des cellules pigmentaires à grains noirs et d'autres cellules qui n'ont sur un fond clair qu'un nombre de grains bien plus faible; ce sont là les formes jeunes de ces cellules sombres. On peut même trouver (fig. 6) des cellules dont une moitié renferme des granules pâles et l'autre moitié des granules sombres. Il en est de même pour le pigment rétinien qui est bien plus clair chez la larve que chez l'adulte. Mais **Fischel** n'admet pas que les deux sortes de cellules de la larve de Salamandre, claires et foncées, représentent deux stades successifs d'une seule et même espèce cellulaire, et soutient qu'il s'agit de deux espèces distinctes.

Nous avons déjà agité cette question, sur laquelle il nous est difficile de nous prononcer, bien que nous soyons plus portée à nous ranger à l'avis de **Fischel**.

Contrairement à **Fischel** et avec **Reinke**, **Lubarsch** a trouvé dans une même cellule péritonéale de la larve de Salamandre trois sortes de cellules morphologiquement équivalentes, mais différant par les caractères de leurs enclaves : des cellules à enclaves incolores, prismatiques ou polyédriques; des cellules à enclaves sphériques, vertes, jaunes et brunes; des cellules renfermant à la fois des enclaves incolores et des enclaves colorées. Les premières précèdent dans le temps les secondes.

D'autres histologistes ont observé des faits autorisant une conclusion générale analogue.

Chatin (1893) a observé que la coloration verte des Huîtres est due

à un pigment fixé sur des granules protoplasmiques contenus dans des éléments spéciaux ou macroblastes. **Pizon** (1899), chez les Tuniciers, qui d'ailleurs croit à la multiplication des grains pigmentaires par division et prétend avoir pu les cultiver, a vu que les grains néoformés sont incolores ou légèrement jaunâtres; il admet que chaque grain pigmentaire consiste en un corps incolore de substance organique, insoluble dans l'acide acétique et dans l'alcool, et en une matière colorée. **Arnold**, dans toute une série de travaux, a soutenu l'idée que les enclaves de toute espèce, les enclaves pigmentaires et même le fer en nature, ont pour supports et pour agents formateurs des granules ou plasmosomes de même forme, colorables par les méthodes vitales.

Dustin (1910) a suivi quelques stades du développement des chromatophores des Céphalopodes; il représente (fig. 4) un jeune chromatophore renfermant quelques granules sidérophiles; un chromatophore plus évolué (fig. 5) montre le pigment sous la forme d'un fin semis de granulations noirâtres; « ces grains de pigment se superposent à de petits granules sidérophiles agissant comme de véritables plastes ».

On ne s'est pas seulement servi, pour démasquer les plastes ou substratums du pigment, de la dépigmentation des granules pigmentaires suivie de leur coloration par une teinture histologique ordinaire. On a réussi à mettre en évidence ces corps par les méthodes de coloration à l'argent.

Bizzozero (1906, 1908) a trouvé par la nitratation dans les cellules épithéliales de la peau des grains noirs qui correspondent, par leur forme et leur situation, aux granules pigmentaires des chromatophores de la peau; il suppose qu'ils sont des stades précurseurs incolores du pigment et qu'ils contiennent une substance qui appartient aussi aux granules pigmentaires et qui représente le substratum où le pigment s'est formé ou s'est simplement déposé. **Schreiber** et **Schneider** (1908) ont étudié, par le procédé de Cajal ou celui de Levaditi pour la recherche du Tréponème, les cellules de la peau et de la rétine normales et celles des mélanosarcomes; ils ont observé les mêmes plastes prépigmentaires dans les cellules de la choroïde et du stroma de l'iris de fœtus humain avant toute pigmentation, tandis que celles de l'épithélium rétinien n'ont pas montré ces plastes.

De même **Borrel** (1910), dans des mélanosarcomes, a pu nitrater des grains qui se superposent aux grains de pigment. Il croit de façon générale, que tous les mélanosarcomes procèdent de mélanosarcomes blancs dans lesquels les grains de pigment sont représentés par des granules incolores.

Certains auteurs, cependant, ont nié l'existence des plastes prépigmentaires, des *Pigmentbildner*. **Krückmann** (1899) a étudié les grains

de pigment (*Fuscinkörper*) de l'épithélium rétinien; il ne trouve pas de formes incolores granulaires qui les précèdent et les préparent. Après dépigmentation, les corps incolores et cristallins, qu'on peut voir dans l'épithélium rétinien, ne se colorent pas plus énergiquement que le reste du protoplasma. Dans les yeux d'albinos d'ailleurs on ne voit pas les granules incolores qui doivent remplacer les grains de pigment. **Fauré-Frémiet** (1911, 1912) n'admet pas davantage la réalité des plastes; car chez *Fabrea salina*, les granules pigmentaires, après dissolution de leur pigment, ne laissent aucun substratum résiduel.

A la suite d'**Altmann**, **Carnot** (1897) et **Bohn** (1901) ont supposé théoriquement l'existence de granules incolores préexistant au pigment. **Carnot** considère le grain mélanique comme un grain protoplasmique, comme un préplaste qui a pris la matière pigmentaire à la façon d'une couleur. **Bohn** soutient, avec **Carnot**, l'idée de l'individualité des granules pigmentaires, qui seraient formés : d'un substratum fondamental organique, de nature inconnue et complexe; d'une matière colorante dissoute dans la première ou combinée avec elle.

Nous avons fait quelques observations qui plaident en faveur de l'existence des substratums des grains pigmentaires. Ces observations ne concernent ni les yeux d'animaux albinos, que nous n'avons pas examinés, ni les cellules pigmentaires observées après dépigmentation. Elles consistent dans la constatation, à l'intérieur d'une même cellule, de grains pigmentaires et d'autres grains incolores mais colorables par la méthode mitochondriale de Benda ou par la safranine, qui peuvent représenter les substratums encore incolores des grains pigmentaires voisins.

Nous avons observé, dans la rétine ciliaire d'un embryon de Lapin de trois jours colorée au Benda, toutes les transitions entre des grains pigmentaires et des grains colorés par le cristal-violet.

Les cellules du stroma de la choroïde et de l'iris d'un Triton, dont l'œil avait été fixé et coloré par la méthode de Benda, nous ont donné des images très nettes. En plusieurs points on peut se convaincre (fig. 33) qu'une cellule peut renfermer à la fois les deux sortes de granulations mitochondriales et pigmentaires. Ailleurs cependant il semble qu'il y ait deux sortes d'éléments ramifiés, dont les prolongements s'enchevêtrent les

uns dans les autres, les uns chondriocytes pourvus exclusivement de mitochondries, les autres chromatocytes ne renfermant que des chromochondries. Faisons remarquer que ces chondriocytes ne peuvent être pris pour des leucocytes granuleux, dont les grains sont plus petits, arrondis et autrement colorés par la méthode de Benda.

Dans la rétine iridienne du même œil de Triton (fig. 33), la couche épithéliale postérieure montre plongés en pleine masse pigmentaire des amas plus ou moins importants de mitochondries colorées par le cristal violet, qui sont de même forme que les grains de pigment et leur sont plus ou moins mélangés. Mais ici aussi on est pris du même doute sur la réalité de la confusion des deux sortes d'organites dans une même cellule. Car il paraît y avoir des chondriocytes particuliers, venus du stroma de l'iris, qui ont émigré dans la couche épithéliale et se sont arrêtés dans cette couche entre les cellules épithéliales peut-être même dans leur intérieur. Notons que les mitochondries et les chromochondries ont exactement la même taille, un peu inégale de grain à grain, et la même forme arrondie, un peu anguleuse.

M. **Prenant** a attiré notre attention sur une très belle préparation d'œil pinéal de *Scincus officinalis*, dont les cellules rétiniennes pigmentées sont intéressantes au point de vue qui nous occupe (fig. 17). On aperçoit dans la cellule, coiffant le noyau, deux amas, l'un supra-nucléaire, l'autre infra-nucléaire, de grains colorés vivement par la safranine après fixation par le liquide de Flemming. Entre ces grains se trouvent quelques grains pigmentaires de même forme. Ces amas et particulièrement le groupe supra-nucléaire offrent des rangées de grains ou de bâtonnets, les uns rouges, les autres pigmentés, les autres intermédiaires par leur coloration entre les précédents

III. — Hypothèses sur les causes et les modalités de la pigmentation, spécialement de celle des mitochondries.

On n'a généralement proposé que des explications finalistes de la pigmentation, faisant appel pour une hypothèse sur le rôle

du pigment à tous les faits que livre la physiologie et la clinique. Sur ce thème on a écrit de véritables romans. C'est à ce point de vue finaliste que s'est surtout placé **Weidenreich** (1912) dans un article récent.

On a beaucoup moins tenté une explication mécaniste et causale de la pigmentation, qui, on l'avouera, présentait beaucoup plus de difficultés mais aussi qui a une grande valeur scientifique.

C'est une explication de ce genre que nous allons tâcher maintenant de donner, en nous limitant au cas qui est sans doute le plus répandu et qui est certainement à un point de vue théorique le plus intéressant, celui de la transformation pigmentaire des mitochondries. Nous ne ferons que développer et documenter l'hypothèse qu'a avancée **M. Prenant** dans sa récente note à la Société de Biologie. D'après cette hypothèse, la transformation pigmentaire de la mitochondrie se fait, à partir d'un stade prépigmentaire, sous diverses influences. Ce sont d'une part l'influence d'agents physiques, d'autre part celle de substances chimiques.

A. — *Influence des agents physiques.*

Il nous serait facile d'écrire de longues pages sur l'action que les diverses radiations exercent sur la pigmentation. Laissant de côté tous les faits naturels bien connus, attestant l'influence qu'exerce la lumière sur la coloration des téguments, nous ne retiendrons que quelques données expérimentales.

Il faut citer les expériences faites par **Fischel** (1896), **Flemming** (1897), **Chiarugi et Livini** (1897), **O. Schultze** (1905), **Hertel** (1906), **Kammerer** (1906), **Ogneff** (1908), etc.

Fischel, élevant des larves de Salamandre les unes dans l'eau froide, les autres dans de l'eau à 15°-18° et dans des vases de porcelaine, a obtenu des individus sombres et d'autres clairs. La température a d'ailleurs une action beaucoup plus marquée que la lumière. L'examen histologique montre que le pâlissement est dû d'abord à ce que le pigment se forme en moindre abondance dans les cellules épidermiques, puis à ce que les cellules

pigmentaires étoilées de l'épiderme et du derme sont contractées. Les cellules pigmentaires jaunes ne sont à peu près pas influencées par la lumière; ce qui est une raison de plus, selon **Fischel**, pour admettre qu'elles sont d'autre nature que les cellules pigmentaires noires.

Flemming a fait des expériences qui lui permettent de confirmer les résultats de **Fischel** ainsi que ceux des expériences qu'il avait lui-même faites auparavant. En voici le protocole. Il fait quatre lots de larves de Salamandre. Un premier lot est placé dans une cuve froide à 4-5° C., dans un vase blanc près de la fenêtre. Un deuxième lot est mis dans ce même endroit, mais à l'obscurité. Un troisième est placé dans une chambre chauffée à 29°-30° C., dans un vase blanc et à la fenêtre. Le quatrième lot est mis dans cette même chambre, mais à l'obscurité. Au bout de huit jours, le second lot a conservé sa coloration; le premier est devenu d'un brun clair; le quatrième a pâli d'une façon sensible; le troisième est le plus décoloré de tous. Donc la lumière et la température, agissant séparément, causent la dépigmentation des larves; les deux agents réunis ont encore plus d'efficacité.

Chiarugi et Livini constatent d'abord que dans le développement normal de la larve, la lumière et la température agissent concurremment pour augmenter la coloration. L'effet de la lumière est double; elle agit d'abord sur l'état de contraction des chromatophores qu'elle distend et sur l'abondance du pigment. Des larves éclairées ont été ensuite les unes placées dans l'obscurité, les autres laissées à la lumière. Chez ces dernières, il y avait un plus grand nombre de chromatophores et plus de pigment. La lumière rouge agit comme la lumière blanche; la lumière violette comme l'obscurité.

O. Schultze n'a pas obtenu de résultats bien positifs ni par la lumière solaire ordinaire ni par les lumières monochromatiques. Les larves de Salamandre pâlissent cependant à la lumière et conservent leur pigment à l'obscurité, tandis qu'on sait que la pigmentation peut être produite chez le Protée par l'éclairement.

En soumettant à l'obscurité et au jeûne des Axolotls et des

Cyprins dorés, **Ogneff** a vu les téguments pâlir par atrophie et même destruction des chromatophores, que des phagocytes font disparaître en se chargeant de leur pigment; ces phagocytes pigmentés à leur tour peuvent de nouveau évoluer en chromatophores.

Hertel a fait agir sur la peau de Tritons des rayons ultraviolets et a constaté le mouvement centripète des grains pigmentaires conduisant au bout d'un quart d'heure à la formation d'une boule de pigment. Les rayons agissent directement sur le plasma du chromatophore avec le pigment pour intermédiaire.

Kammerer a constaté que les Lézards hibernant à 37° se colorent en noir; la sécheresse a une influence analogue à celle de la température.

Linser (1906) a trouvé dans le sang humain röntgénisé *in vitro* de fortes proportions d'hématoporphyrine; cela prouve, selon lui, que sous l'influence de la lumière la matière colorante du sang se transforme au moins en partie en hématoporphyrine, c'est-à-dire en un pigment exempt de fer, tel qu'est le pigment cutané. **Carnot** (1897) rappelle que diverses influences telles qu'excitations chimiques (vésications), frottements mécaniques, tuberculose, grossesse, réagissent sur la peau de l'Homme en produisant le pigment; il pense que ces excitations ont remplacé l'excitant primitif et normal, qui est la lumière. Il faut rapprocher de ces faits biologiques les résultats des expériences de **Weindl** (1907). Il a constaté que la tyrosinase extraite de divers animaux (*Loligo*, *Eledone*, *Proteus*) transforme la tyrosine en mélanine et en pigments voisins. La lumière ne paraît avoir qu'une faible influence sur les réactions *in vitro*; la tyrosinase du Protée forme de la mélanine même à l'obscurité, tandis qu'on sait que la lumière est indispensable à la coloration de l'animal vivant. Une température de 37° est nécessaire à la réaction, pour la tyrosinase des animaux à sang chaud.

B. — *Influence des substances chimiques.*

L'influence exercée par les substances chimiques est bien plus intéressante à connaître que celle des agents physiques.

Oxygène. Système nerveux. — Celle de l'oxygène paraît être hors de doute. C'est sans doute à l'oxygénation plus grande qu'est due dans les œufs la pigmentation plus intense de la couche périphérique tout entière du vitellus. Il faut y ajouter, bien entendu, l'action de la lumière sur l'hémisphère qui, l'œuf une fois pondu, est le plus insolé. **Faussek** (1898) a été même jusqu'à nier le rôle de la lumière dans la pigmentation, pour mettre au premier plan l'aération du milieu. C'est ainsi qu'il s'explique, avec **Loeb**, **Zennek**, **Biedermann**, l'accumulation bien connue des cellules pigmentaires le long des vaisseaux, c'est-à-dire des sources mêmes de l'oxygène. **Steinmann** (1899) étudiant chez les Mollusques les conditions de la formation du pigment, affirme, comme **Faussek**, que la pigmentation dépend uniquement de l'apport d'oxygène et nullement de la lumière; comme le dépôt de calcaire dans la coquille, le dépôt de pigment se fait sur des matières azotées facilement décomposables, en présence de l'oxygène.

Il ne paraîtra pas biologiquement invraisemblable de rattacher à l'action de l'oxygène l'influence incontestable exercée par le système nerveux sur la pigmentation. Il faut rappeler ici les remarquables résultats des nombreuses expériences qu'a faites **Pouchet** (1876) et qui ont établi que la fonction pigmentaire est sous la dépendance d'un réflexe nerveux qui a son point de départ dans l'œil. Certains Poissons perdaient, en effet, la propriété de changer de couleur, après avoir été aveuglés (**Pouchet**). L'obscurité et l'aveuglement ont sur les Crustacés un effet semblable, celui de déterminer une couleur rouge persistante (**Jourdain**, 1878). On enlève, en les aveuglant, leurs couleurs vives à des Crustacés qui vivent en pleine lumière (**Pouchet**). Les couleurs deviennent constantes chez les animaux des profondeurs, et les teintes rouges et violacées s'accentuent chez eux à mesure que l'organe de la vision subit une métamorphose régressive plus grande. L'influence du système nerveux est encore rendue probable par les observations d'**Alexander** (1901). Étudiant la répartition du pigment dans le tissu périlymphatique du labyrinthe, il a été conduit à cette conception générale que le pigment est attiré par les terminaisons

nerveuses comme les particules de fer par un aimant et forme autour de ces terminaisons des taches, des champs pigmentaires de forme caractéristique (sa fig. 10). Il compare le pigment labyrinthique et le pigment choroïdien et trouve entre les deux une parfaite analogie ; tous deux forment l'enveloppe directe de l'organe sensoriel épithélial, tous deux s'amassent autour du nerf et des plaques sensorielles (rétine, taches acoustiques) qu'ils forment, sans envahir la terminaison nerveuse ni le nerf. L'un et l'autre pigments sont sous la dépendance de l'activité des terminaisons nerveuses. Nous devrions étendre la comparaison aux enveloppes du système nerveux central et des nerfs périphériques si constamment pigmentés.

Substances chimiques variées. — L'influence de l'oxygène, et, partout où il y a un système nerveux, celle de l'action nerveuse sont sans doute d'ordre banal, indispensables qu'elles sont à la formation et à l'entretien de tous les pigments. Mais il s'agit d'expliquer non pas le pigment, mais les pigments variés dont la chimie nous fait soupçonner la diversité. La variété des pigments suppose qu'à une *même action générale* déterminante sont soumises des *substances mélanogènes* variées, aux dépens desquelles se forment autant de pigments chimiquement et morphologiquement spécifiques.

Ces substances variées sont contenues dans des *organites de nature morphologique différente*, qui sont tous cependant, quelle que soit leur provenance, des enclaves cytoplasmiques. Ce peuvent être : les nucléoles devenus des parasomes, les corps de Nissl, les plaquettes vitellines, les enclaves graisseuses, les enclaves ferrugineuses, des enclaves albuminoïdes de nature diverse et encore mal déterminée.

Substances nucléaires. — Nous avons vu ci-dessus que la substance nucléaire peut être le terrain de la formation pigmentaire. Nous avons décrit dans la rate de *Scyllium* la pigmentation d'une boule extranucléaire de provenance certainement nucléolaire. Quelques partisans de l'origine nucléaire du pigment se sont exprimés assez nettement à ce sujet. Déjà R. Hertwig avait attribué à l'émission de la substance nucléaire dans le cytoplasma le début de la dégénérescence pigmentaire des indi-

vidus d'*Actinosphærium* mis dans un état physiologique anormal. Plusieurs auteurs ont parlé même de substances mélanogènes, de ferments et d'oxydases qui seraient fournis par le cytoplasma ou par la matière nucléolaire et qui détermineraient la pigmentation. **Marinesco** (1909), pour le pigment noir des cellules nerveuses, sans croire à son origine nucléolaire directe, pense cependant que l'action du noyau peut être indirecte et consiste à fournir une substance mélanogène capable de se transformer en pigment. **Jonnesco** (1913) admet, dans le lobe nerveux de l'hypophyse, que les substances nucléaires répandues dans le cytoplasma deviennent des granules de prépigment puis de pigment; il suppose que ce sont des oxydases qui transforment ces substances nucléaires en grains pigmentaires. **V. Szily** (1911) a conclu aussi que la transformation des stromas nucléaires en pigments se fait sous l'influence de ferments, qui ne peuvent agir sur la substance nucléaire, ainsi qu'il le remarque judicieusement, que quand cette substance est mise au contact du cytoplasma, soit pendant la mitose, soit par l'émission des chromidies.

A l'action pigmentogène des substances nucléaires nous voulons rattacher encore les curieux faits observés sur la pigmentation des œufs d'Amphibiens, d'une part pendant la segmentation, et lors de la pénétration du spermatozoïde d'autre part.

On a constaté, dans les œufs d'Amphibiens en voie de segmentation, la formation d'une zone pigmentaire entourant un champ clair dont le centre est occupé par le noyau (**Gœtte** 1875, **Van Bambeke**, 1880, 1896, **Dehner** 1892); c'est la « zone périnucléaire », le « manteau » ou « anneau pigmentaire » de **Van Bambeke**. Au cours de la division, cette zone pigmentaire change de forme et prend des configurations variées qui sont en rapport avec celles de la figure de division à ses différentes phases. **W. Roux** (1887) a constaté aussi que les pronucléi des Amphibiens exercent sur le pigment ovulaire une véritable attraction. **Van Bambeke** explique la production de ces figures, de ces groupements de granules pigmentaires, par la contraction des fibrilles des asters « qui se comportent comme les filaments des

cellules épithéliales de la rétine par rapport au pigment rétinien ». Le groupement de ces pigments dans les œufs serait déterminé par des causes encore inconnues mais remplissant le rôle de l'action de la lumière sur le pigment de la rétine.

D'autre part on sait, depuis **Van Bambeke** (1876) que, lors de la fécondation, le trajet suivi par le spermatozoïde depuis la surface de l'œuf jusqu'au pronucléus femelle est marqué par une bande pigmentaire (« traînée pigmentaire spermatique » de l'œuf de Grenouille) toujours très nette, un peu onduleuse, dont **Roux** (1887) et **Brachet** (1904) ont étudié les rapports avec le plan de symétrie de l'œuf et le premier plan de segmentation. Elle peut dans certains cas comprendre deux parties, la traînée de pénétration et la traînée de copulation, faisant entre elles un angle variable. On avait expliqué trop simplement la traînée spermatique, en admettant que le spermatozoïde en pénétrant dans l'œuf entraîne avec lui le pigment de la zone superficielle. Mais **Born** (1886) et **King** (1901) ont proposé l'hypothèse ingénieuse et plus satisfaisante que voici. La formation du pigment serait déclanchée dans le cytoplasma ovulaire par le spermatozoïde, sur tout le trajet qu'il suit jusqu'au pronucléus femelle. **Weidenreich** (1912) a peut-être tort de ne pas accepter cette séduisante explication.

Le noyau en mitose de l'œuf, la tête du spermatozoïde renferment des substances nucléaires dont l'action mélanogène nous paraît vraisemblable, comme à d'autres auteurs.

Corps de Nissl. — Les corps de Nissl sont peut-être parmi les organites mélanogènes. **Marinesco** (1909) a remarqué, dans les cellules du *locus niger* et du *locus cœruleus*, que le pigment noir n'apparaît qu'assez tardivement et qu'il est précédé par des plastes incolores. Il se dépose alors dans les interstices ou même au niveau des corps chromatiques de Nissl, avec lesquels il est toujours dans le plus étroit rapport.

Plaquettes vitellines. — On a fait intervenir aussi comme corps mélanogènes les plaquettes vitellines de l'œuf et de la larve. Il est certainement trop simpliste d'admettre, avec **Bataillon** (1891), **Jarisch** (1891), que les plaquettes vitellines peuvent se transformer directement en pigment. **Mac Callum**

(1895) a développé sur ce point une hypothèse plus scientifique. La plus grande partie du fer de l'œuf provient, d'après lui, de la chromatine. Dans les œufs des Amphibiens, le fer est transporté du noyau dans le cytoplasma; car, comme **O. Schultze et Born** l'ont montré, la chromatine du noyau de l'œuf cesse d'être colorable tandis que les nucléoles se dissolvent dans le cytoplasma. Celui-ci devient alors très riche en fer, et les grains vitellins qui commencent à s'y former donnent aussitôt la réaction du fer. Au cours du développement de la larve, le fer nucléaire se déplace donc dans le cytoplasma, de celui-ci dans les plaquettes vitellines, d'où il repasse dans le cytoplasma pour finalement retourner au noyau. L'auteur donne d'intéressants renseignements, sur lesquels nous ne pouvons insister, quant aux déplacements du fer nucléaire et à son emploi dans les muscles et les globules rouges pour la constitution de l'hémoglobine globulaire et musculaire.

M. **Prenant** pense que les plaquettes vitellines de l'œuf et des tissus de la larve peuvent figurer parmi ces organites mélanogènes qui déterminent la pigmentation. Leur forte teneur en fer, métal dont on connaît les propriétés fixatrices de l'oxygène, les rend aptes à cet office. Mais ce ne sont pas elles, comme l'observation la plus élémentaire suffit à la montrer, qui subissent la pigmentation. Ce sont les mitochondries, lesquelles sous l'influence du fer contenu dans les plaquettes vitellines, se transforment en grains pigmentaires. On peut, il est vrai, objecter que dans un œuf de Grenouille ou de Crapaud ce sont les régions centrales et l'hémisphère inférieur qui sont le plus riches en vitellus et renferment les plus grosses plaquettes vitellines, et qui sont cependant le moins pigmentées, tandis qu'au contraire l'écorce du vitellus et l'hémisphère animal ne contiennent que de petites enclaves vitellines et sont très fortement pigmentés. Mais précisément on peut s'expliquer que, sous l'action et de l'oxygène et de la lumière, les mitochondries de l'hémisphère animal et de la zone périphérique ont dû de bonne heure subir la dégénérescence pigmentaire et que dès lors les plaquettes vitellines ont été frappées d'arrêt de développement et sont demeurées petites, ne recevant plus désormais l'influence mitochondriale.

Dans la partie centrale au contraire et dans l'hémisphère végétatif, où les mitochondries ont pu échapper à la transformation pigmentaire, elles ont continué sous l'influence de ces mitochondries toujours actives leur développement progressif.

Enclaves graisseuses. — Une autre catégorie de corps mélanogènes est certainement représentée par les enclaves graisseuses. Cette opinion est justifiée par la successivité, fréquemment constatée, de la graisse et du pigment.

Dans la capsule surrénale, l'apparition successive de la graisse et du pigment est rendue certaine par les observations précises de **Mulon** (1903, 1913). Il en est de même, d'après **Friedmann** (1898), pour les cellules interstitielles du testicule de Crapaud; examinées en décembre, elles contiennent de la graisse en abondance; il n'y a de pigment que tout à fait à la périphérie du testicule. Mais à la fin de mai et en juin surtout, la graisse a été remplacée par du pigment, et il n'y a plus trace de substances graisseuses dans le tissu interstitiel. Il paraît donc bien se faire ici, parallèlement à l'évolution saisonnière de la glande génitale et à la spermatogenèse, une transformation des enclaves graisseuses en granulations pigmentaires. **Mulon** (1913) a récemment insisté sur le rapport étroit qui lie la graisse et la pigmentation; l'état graisseux de la cellule précède toujours l'état pigmenté dans les divers organes qu'il a étudiés. Il se représente ce rapport de la façon suivante. Les graisses (éthers de cholestérine) auraient la propriété — qu'il désigne du nom très heureux de « pigmentopexie » — de fixer des chromogènes de nature variée, provenant sans doute du métabolisme de tissus voisins ou éloignés. Lors de la régression du corps jaune, **Rabl** (1898) décrit la transformation des cellules à lutéine, riches en graisse. Leur protoplasma prend une teinte jaunâtre diffuse, puis il apparaît dans le réseau protoplasmique des sphérules jaunes en même temps que des grains pigmentaires verdâtres, tandis que la graisse proprement dite disparaît. Ce pigment est ferrugineux en même temps que colorable par l'osmium. Quoique ferrugineux, il ne provient pas de la matière colorante du sang, mais du lipochrome des cellules à lutéine. Les gouttelettes graisseuses cèdent leur matière colorante, leur lipo-

chrome au protoplasma cellulaire, dans lequel le lipochrome modifié est précipité sous la forme granulaire.

La succession des deux stades graisseux est encore plus évidente dans la formation du pigment des ailes des Papillons, étudiée par **Friedmann** (1899). Il résume ainsi ses observations. Les stades préparatoires du pigment dans les ailes de Vanesses sont des corps graisseux, colorables par l'osmium. Ces corps remplissent les cellules sanguines, qui les amènent dans l'épiderme et spécialement dans les cellules des écailles. Ce transfert s'effectue non pas par la pénétration des cellules sanguines dans les cellules des écailles, mais peut-être grâce à l'amiboïsme des éléments du sang, dont les prolongements cèdent leur graisse aux cellules écailleuses, ou encore parce que les graisses préalablement saponifiées parviennent à l'état dissous dans les cellules de l'écaille où elles se concentrent en sphérules graisseuses. Puis ces sphérules subissent une transformation chimique qui les rend moins osmiophiles. Enfin les sphérules détachent de leur périphérie des granules bruns qui pigmentent de façon diffuse toute l'écaille. L'auteur rappelle que déjà **Toldt** (1870) a conclu à un rapport génétique entre la graisse et le pigment, montrant que la graisse des cellules adipeuses laisse en disparaissant un pigment brun.

Fauvel (1899) a trouvé dans la peau des Arénicoles deux pigments : l'un est un lipochrome, l'autre une mélanine. Celle-ci apparaît après le lipochrome, dont elle est une modification chimique.

Prowazek (1907) a étudié les cellules conjonctivales dans les cas de kératite ; il y a trouvé, appliquées en une calotte contre le noyau, des enclaves rondes colorées en jaune et de nature graisseuse, qui forment dans leur intérieur une grande quantité de pigment.

D'après **Newbigin**, les pigments hydrocarbonés ou lipochromes peuvent être le point de départ d'une évolution pigmentaire et donner lieu à des synthèses chromogènes. **Bohn** (1901) croit même qu'il y a deux sortes de mélanines; les unes se rapprochent des lipochromes, bien que contenant de l'azote et souvent du fer; les autres, plus riches en fer, semblent avoir une origine hématique ou même nucléaire.

Enclaves ferrugineuses. — Les enclaves ferrugineuses sont certainement celles dont l'importance est la plus grande dans la formation du pigment noir, et qui y interviennent le plus fréquemment. Ce sont elles que l'on a eues surtout en vue en étudiant le processus de pigmentogenèse, et c'est entre elles et le pigment qu'on a établi les relations les plus étroites. On a généralement pensé que le pigment noir mélanique est en quelque sorte le résidu de ces enclaves ferrugineuses et en dernière analyse de la matière colorante du sang dont ces enclaves proviennent.

M. **Prenant** (1909) a résumé cette manière de voir dans la proposition suivante : le pigment est un résidu stable de la décomposition chimique de l'hémoglobine.

Nous pensons, avec M. **Prenant** d'ailleurs, que c'est là une manière un peu trop simpliste de comprendre les relations qui lient les enclaves ferrugineuses et le pigment noir. Ces enclaves ne sont pas indispensables à la formation de ce pigment, puisque dans beaucoup de cas, chez les Vertébrés et chez les Invertébrés, la pigmentogenèse se fait sans elles; le pigment n'est pas nécessairement le résidu de ces enclaves et de la matière colorante du sang décomposé qui les imprègne. Ces enclaves sidérofères ne sont qu'un cas particulier, quoique le plus important chez les Vertébrés du moins, des organites mélanogènes.

Le rôle du fer dans la pigmentation paraît cependant être très général. Pour en donner une idée, disons que, d'après **Linossier** (1891), le noircissement des spores de *Sterigmatocystis niger* ne peut se faire qu'à condition que les spores reçoivent du fer, que d'ailleurs contient leur pigment noir. D'après une communication orale faite à M. **Prenant** par M. le prof. agrégé **G. Thiry**, de Nancy, le fer est nécessaire à l'élaboration du pigment rouge que **Thiry** et **Lasseur** (*C. R. Acad. Sciences* et *C. R. Soc. Biol.*, 1913) ont montré exister dans les espèces de Bacilles du groupe *subtilis* et *mesentericus*. La biologie générale fournirait sans doute beaucoup de faits analogues. Rappelons que c'est au fer nucléaire que l'on peut attribuer le rôle des substances nucléaires et des plaquettes vitellines dans la production du pigment.

Chez beaucoup d'Invertébrés le fer est remplacé dans le sang par le cuivre que contient l'hémocyanine. J'ai pu par le procédé

de Hugounenq (coloration par la phénylcarbazide) produire une teinte violette, faible mais nette, dans les chromatophores d'un embryon de Seiche. Il y a sans doute une relation entre la présence du cuivre et la pigmentation dans les cellules.

Connaissant le rôle du fer, vecteur d'oxygène et oxydant, on peut se faire du processus de pigmentation qui s'accomplit au niveau des enclaves ferrugineuses une tout autre idée que celle qui fait du pigment un résidu de la destruction de la molécule d'hémoglobine et du fer un autre résidu. On doit en effet se demander si la pigmentation des enclaves sidérofères est un cas spécial et ne rentre pas dans le cas général des processus pigmentaires. Ici comme partout n'y a-t-il pas dans l'enclave cytoplasmique des substances mélanogènes, et le fer n'est-il pas autre chose qu'un effet, n'est-il pas la cause oxydante de ces substances qui provoque la transformation pigmentaire des mitochondries? Dans cette pigmentation du type ferrugineux, les faits cytologiques sont tout à fait favorables à l'origine mitochondriale des grains de pigment. Nous avons, en effet, assistant au début du processus, dans les cellules mùriformes et ailleurs, constaté nettement que le pigment apparaît entre les boules globulaires, sidérofères. Il occupe en somme essentiellement la même situation que les mitochondries ou les grains de pigment de l'œuf; il siège dans le réseau cytoplasmique dont les mailles sont occupées par les énormes boules érythrocytiques.

La pigmentation directe des érythrocytes paraît au premier abord devoir être une difficulté, puisque ici les deux participants de la pigmentogenèse, les enclaves sidérofères et les mitochondries, feraient défaut. Cependant le globule altéré, dans lequel la décomposition de la molécule d'hémoglobine a eu lieu, représente la somme et l'équivalent, au point de vue chimique et biologique, des fragments qui dans d'autres conditions auraient constitué les enclaves à hémosidérine ou à rubigine. D'autre part, les mitochondries ne font sans doute pas défaut à l'érythrocyte, à l'érythrocyte nucléé tout au moins, d'après les données de Meves (1904). Dans les érythrocytes « granuleux » la *basophile Körnerung*, que Grawitz, Weidenreich (1906) et d'autres ont attribuée à une transformation dégénérative du

cytoplasma, affecte une disposition, sur des globules colorés par les teintures vitales par exemple, très analogue à celle des granules pigmentaires dans les érythrocytes pigmentés. La dégénérescence granuleuse et la dégénérescence pigmentaire des érythrocytes semblent être superposables.

Nous ne voulons pas quitter la question des enclaves ferrugineuses et du rôle du fer dans la pigmentation des mitochondries sans attirer l'attention sur une exception fort importante à la règle, d'après laquelle tout globule rouge phagocyté donne lieu à des enclaves sidérofères d'abord et à une pigmentation véritable ensuite. On connaît, d'après le renseignement que nous tenons de M. le prof. agrégé **Brumpt**, un grand nombre de cas dans lesquels un Protiste phagocyte des globules rouges sans subir de pigmentation et sans que la matière colorante du globule incorporé paraisse subir la moindre décomposition. Nous avons représenté à cet effet dans la figure 27 une *Amœba dysenterica*, d'après un frottis fait par M. **Brumpt** et coloré par M. **Prenant** à l'éosine-bleu de Kühne. L'amibe a englobé de nombreux globules rouges, qui se dissolvent dans son cytoplasma comme des morceaux de sucre, sans se modifier, et en diminuant de plus en plus de volume. Il n'y a formation ni d'enclaves ferrugineuses à leurs dépens, ni de pigment aux dépens des mitochondries, qui sont colorées par le bleu de méthylène et forment des traînées dans le réseau cytoplasmique.

Boules vitales colorables. — Les enclaves ou boules colorables par les colorants vitaux sont sans doute parmi les plus importants, parce que peut-être les plus répandus, des corps mélanogènes. Des recherches ultérieures apprendront si la répartition de ces enclaves colorables dans la série animale est aussi étendue que nous le supposons.

Mais la relation que nous avons constatée dans les quelques objets que nous avons étudiés entre les boules et le pigment autorise à prévoir que ces enclaves colorables ne font pas défaut chez les Vertébrés inférieurs et chez les Invertébrés. Car les chromatocytes et le pigment présentent chez tous les animaux les mêmes caractères que chez les Amphibiens, sont sans doute de même nature et se forment par les mêmes processus. Nous

ne savons malheureusement rien de certain sur la nature chimique de ces boules, puisque toutes les réactions microchimiques que j'ai essayées ont échoué, et que leur coloration vitale les caractérise seule. On ne peut, par conséquent, même pas soupçonner la nature des processus chimiques qui, accomplis avec leur concours, se terminent par la genèse du pigment mélanique.

Nous pouvons imaginer, tout à fait gratuitement (car les réactions d'oxydase ont échoué), que ces boules contiennent un ferment, une tyrosinase, qui transforme en mélanine la tyrosine produite au niveau des mitochondries par la décomposition des albuminoïdes de ces organites.

Les recherches de Weindl (1907) viennent appuyer cette hypothèse. Cet auteur a montré qu'on peut retirer la tyrosinase de divers animaux, *Loligo*, *Eledone*, *Proteus*; chez *Loligo*, la tyrosinase existe déjà dans les œufs encore dépourvus de pigment; chez *Eledone*, on la trouve seulement dans la peau et les yeux et elle manque dans la musculature; chez *Proteus* qui se pigmente à la lumière, elle paraît exister dans tout l'animal. Il y a là, observe l'auteur, un parallélisme frappant entre la distribution de la tyrosinase et la genèse du pigment.

Comme les précédentes enclaves, celles-ci précèdent le pigment, et la succession des boules et du pigment n'est pas une des moindres preuves en faveur de la relation génétique qui les lie. Fischel et nous avons été frappés du balancement entre les boules et le pigment dans l'épiderme des larves d'Amphibiens; le pigment formé, les boules disparaissent.

Comme dans le cas des enclaves sidérofères, c'est entre les boules, à leur contact et non à leur niveau, que se dépose le pigment. Je ne puis en effet considérer comme du pigment authentique les grains noirs que j'ai vus se produire après coloration vitale dans l'intérieur des boules. Hors ce cas qui reste énigmatique, le pigment occupe une situation cytoplasmique qui est celle qu'occuperaient les mitochondries elles-mêmes; il représente donc ainsi de véritables chromochondries. La topographie paraît être la même pour l'Infusoire *Fabrea*, étudié par Fauré-Frémiet (1912); le cytoplasma est ici formé

par un réseau contenant dans ses mailles des sphérules claires (**Henneguy**) colorables à l'état vivant par le brillant-crésyl-bleu, analogues à nos boules; le réseau est semé de granulations pigmentaires, de granulations graisseuses et de mitochondries colorables à l'état frais par le violet Dahlia.

Hypothèse générale. — En résumé, les mitochondries deviennent dans un grand nombre de cas des granules pigmentaires ou chromochondries, au contact et avec le concours de substances mélanogènes diverses et sous l'influence de principes oxydants dont la lumière et la température renforcent sans doute l'action. M. **Prenant** a exprimé devant nous ce processus dans la formule synthétique suivante, qui n'a évidemment qu'une valeur provisoire et hypothétique. Les mitochondries sont pigmentées, grâce à des substances pigmentantes, par des substances pigmentatives.

Ces mitochondries, devenues des chromochondries, sont dégénérées et en quelque sorte momifiées. Leur momification et leur coloration naturelle les rendent ainsi directement visibles sans préparation. Elles ont perdu, avec cette dégénérescence, les propriétés vitales de division, d'évolution qu'on leur reconnaît généralement. Ce ne sont cependant pas des mitochondries mortes, et leur vie n'est que ralentie. Ce qui le prouve c'est ce simple fait banal que la peau, les poils et les plumes, après s'être pigmentés sous l'action des rayons solaires et sous toute autre influence, peuvent se décolorer à nouveau.

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS

CONCLUSIONS DE LA PREMIÈRE PARTIE

Liste des principaux pigments figurés des cellules animales.

On peut sinon classer du moins grouper les pigments animaux sous quatre chefs principaux :

1° l'hémoglobine et ses dérivés, les uns ferrugineux les autres non;

2° les mélanines;

3° les lipochromes ;

4° des pigments puriques.

CONCLUSIONS DE LA DEUXIÈME PARTIE

Les cellules pigmentaires vraies ou chromatocytes sont par leur origine, leur nature et leur situation, de plusieurs ordres. On peut ainsi distinguer : les chromatocytes mésenchymateux, les chromatocytes épidermiques, les chromatocytes ovulaires, les chromatocytes sensoriels, auxquels on pourrait sans doute en ajouter d'autres.

Chromatocytes mésenchymateux. — Dans le foie des Amphibiens Urodèles, les cellules pigmentaires proviennent de la transformation des leucocytes de la couche superficielle et des travées profondes lymphoïdes (Fig. I). Elles dérivent sans doute aussi, chez les Urodèles et les Anoures, des cellules endothéliales actives (cellules de Kupffer), ainsi que des leucocytes mononucléaires circulants (cellules intravasculaires du foie) (Fig. II).

Dans la queue des larves des Amphibiens, les chromatocytes noirs ou mélanocytes du derme et du lophioderme proviennent de cellules conjonctives ordinaires, qui sont elles-mêmes des leucocytes migrateurs fixés ; il y a entre les diverses cellules du derme et du lophioderme toutes les formes intermédiaires garantissant cette descendance (fig. 1 et 2). D'autres chromatocytes noirs résultent de la transformation de leucocytes phagocytes de globules rouges, les cellules leucocytoïdes des auteurs, les cellules mûriformes de M. **Prenant**. D'autres mélanocytes pourraient provenir de la transformation des cellules pigmentaires jaunes ou xanthocytes, habituellement fusionnées en un réseau jaune, dont le cytoplasma est semé de grains pigmentaires jaunes ; elles s'anastomosent avec les chromatocytes noirs (fig. 28), mais sont sans doute d'espèce différente. Elles ont pour caractère morphologique principal de comprendre dans les mailles de leur réseau cytoplasmique de grosses boules colorables par divers colorants vitaux, particulièrement le rouge neutre et le brillant-crésyl-bleu (fig. 3, 4, 5, 28).

La nature chimique de ces boules, qui ne donnent les réactions ni des graisses, ni du glycogène, ni du fer, ni des oxydases, reste indéterminée. Leur coloration vitale est très fugace, et persiste plus longtemps au voisinage des chromatocytes noirs (fig. 25).

Chromatocytes épidermiques. — Les cellules épidermiques des larves d'Amphibiens sont de vrais chromatocytes, fabriquant eux-mêmes leur pigment; elles renferment des boules colorables par les colorants vitaux, des gouttelettes graisseuses et du pigment (fig. 7, 8, 9).

Parmi les cellules épidermiques, se trouvent disséminées des cellules particulières, les cellules leucocytoïdes des auteurs, les cellules mûriformes de M. **Prenant.** Leur répartition est très étendue, et elles se trouvent non seulement dans l'épiderme, mais encore dans tous les organes de la larve en voie de métamorphose. Ces cellules sont des leucocytes, doués d'un pouvoir phagocytaire énergique, et phagocytant particulièrement ou exclusivement les érythrocytes altérés (fig. 6, 7, 18, 19).

Entre les enclaves érythrocytiques, des granulations pigmentaires apparaissent (fig. 6, 7, 18, 19); ces granulations par leur confluence donnent lieu à une masse pigmentaire (fig. 20). La cellule mûriforme, en se pigmentant de plus en plus tandis que ses enclaves érythrocytiques disparaissent, devient une cellule pigmentaire (Fig. III).

C'est ainsi que prennent naissance, entre autres, les chromatocytes étoilés intra-épidermiques.

CONCLUSIONS DE LA TROISIÈME PARTIE

Formation du pigment (pigmentogenèse).

Pigment ferrugineux. — Le pigment ferrugineux se produit, dans la queue des larves, dans le foie et la rate des Amphibiens, à la suite de la phagocytose globulaire (fig. 10). Les globules rouges phagocytés sont digérés ou morcelés (fig. 10, 21); les modes de destruction sont sans doute très variés. De cette destruction résultent des enclaves arrondies, des boules sidéro-

fères ou non, dont la colorabilité extrêmement variée (fig. 22, 24) indique la succession d'une série d'étapes chimiques dans les phénomènes de régression. La phagocytose et la destruction globulaires sont exagérées dans diverses conditions expérimentales (hémolyse par la toluylendiamine et par l'eau distillée, injection de sang d'espèce étrangère). Je n'ai pas réussi à déterminer si la phagocytose des globules lavés (stromas) diffère de celle des globules entiers.

Dans la rate du Cheval, les cellules éosinophiles et les cellules pigmentées ferrugineuses paraissent être des éléments analogues (fig. 29). Leurs enclaves proviennent sans doute partiellement de globules rouges phagocytés; cette origine est certaine pour les enclaves ferrugineuses; nous n'avons pu nous en convaincre pour les enclaves éosinophiles. La régression des cellules pigmentées et celle des cellules éosinophiles se font par des procédés un peu différents, pouvant conduire à la disparition du caractère cellulaire (fig. 30). Les corps pigmentaires ferrugineux deviennent basophiles, anguleux, puis se pigmentent en noir et s'accolent en un bloc pigmentaire (fig. 30). Les grains éosinophiles se décolorent et deviennent des vésicules claires ou bien disparaissent après avoir changé de chromaticité (fig. 30 et 32). Dans un ganglion mésentérique de l'Homme, les macrophages contiennent des mottes de pigment ocre ferrugineux ou des grains de pigment noir mélanique; le second est formé aux dépens du premier.

Pigment noir mélanique. — L'origine du pigment noir est variable, sans doute selon les variétés chimiques de pigment. On peut grouper en trois catégories principales les modes de pigmentogenèse et les sources du pigment noir.

C'est d'abord une origine *nucléaire* et plus exactement *nucléolaire*. Elle est très évidente dans la rate de *Scyllium*, où le noyau émet dans le cytoplasma un globe nucléolaire, qui se pigmente ensuite (fig. 31).

C'est ensuite une origine *paraplastique* et *plastique*, aux dépens d'enclaves paraplastiques variées (corps graisseux, mottes et boules ferrugineuses), précédant chronologiquement les enclaves pigmentaires. Les mottes et boules sidérofères,

provenant d'érythrocytes phagocytés, forment d'abord du pigment noir à leur contact, puis peuvent se transformer elles-mêmes intégralement en corps pigmentaires (fig. 16, 34). Les boules colorables par les teintures vitales interviennent aussi dans la production du pigment noir qui se dépose autour d'elles. Il est douteux qu'elles forment des grains de pigment dans leur intérieur. Le grain noir unique qui apparaît à l'intérieur de chacune des boules vitales dans les cellules endothéliales du réseau lymphatique d'*Alytes* (fig. 11), et qui est mis en liberté par la destruction ultérieure de la boule (fig. 12), n'est probablement pas un grain de pigment noir, mais bien plutôt un produit artificiel. Il en est de même pour les boules des cellules dermiques et des cellules intra-épidermiques (fig. 14 et 15).

Enfin et surtout les grains de pigment noir ont une origine *mitochondriale* et sont des mitochondries transformées (chromochondries de M. **Prenant**). En faveur de cette interprétation parlent plusieurs faits. On peut assister à la pigmentation d'une mitochondrie. Mais on a surtout des preuves indirectes de la transformation pigmentaire de la mitochondrie. Une première preuve est la similitude de forme des mitochondries et des chromochondries pigmentaires (fig. 17, 33). De plus, peuvent coexister dans une même cellule pigmentaire des grains colorables comme les mitochondries et des grains de pigment (fig. 23, 17, 33). En troisième lieu, les mitochondries et les grains de pigment ont la même situation cytologique, par exemple, dans les œufs où ils siègent pareillement dans le réseau cytoplasmique dont les mailles logent les enclaves vitellines; les deux sortes d'organites peuvent se remplacer d'une cellule à une autre, comme on le voit en comparant l'épiderme pigmenté de la peau et l'épithélium apigmenté de la cornée, chez une larve de Batracien (fig. 35).

On peut émettre les hypothèses suivantes sur les causes et les modalités de la pigmentation et spécialement de la pigmentation des mitochondries. La transformation des mitochondries en grains pigmentaires ou chromochondries, la pigmentogenèse, se fait avec le concours d'agents physiques (lumière, température) sous l'influence de substances chimiques. Ces substances

chimiques mélanogènes sont contenues dans des organites de nature morphologique différente. Ce peuvent être des nucléoles devenus intra-cytoplasmiques, des plaquettes vitellines, des enclaves graisseuses, des enclaves ferrugineuses, des enclaves albuminoïdes spéciales, colorables par les teintures vitales. Les substances chimiques supportées par ces enclaves sont sans doute mélanogènes, parce qu'elles renferment un principe oxydant, oxydase (tyrosinase), fer, ou autre, capable de pigmenter, de mélaniser dans la mitochondrie les tyrosines des matières albuminoïdes. Cette hypothèse sur le processus chimique et biologique de la pigmentation explique deux faits cytologiques essentiels : c'est que dans le plus grand nombre des cas la pigmentation débute non pas au niveau mais au contact des enclaves; c'est qu'en outre les grains de pigment par tous leurs caractères, par leur forme, leur situation, sont semblables à des mitochondries et méritent le nom de chromochondries que, par symétrie, M. **Prenant** a proposé pour les désigner.

Index bibliographique.

Abel. — Bemerkungen über die tierischen Melanine und das Hæmoglobin. *Arch. f. path. Anat.*, Bd. CXX, 1890.

Abel and Davis. — On the pigment of the Negro's skin and hair. *Journ. of exper. med.*, t. I, 1899.

Adachi. — Hautpigment beim Menschen und bei den Affen. *Zeitschr. f. Morphol. u. Anthrop.*, Bd. VI, 1903.

Aeby. — Die Herkunft des Pigments im Epithel. *Medic. Centralblatt*, 1885.

Afanassieff. — Ueber Ikterus und Hæmoglobinurie hervorgerufen durch Toluylendiamine oder andere, rothe Blutkörperchen zerstörende Agentien. *Zeitschr. f. klin. Med.*, Bd. VI, H. 6. — Ueber die pathologisch-anatomischen Veränderungen in den Nieren und in der Leber bei einigen mit Hæmoglobinurie und Ikterus verbundenen Vergiftungen. *Arch. f. path. Anat.*, Bd. XCVIII, 1884.

Aimé. — Les cellules interstitielles de l'ovaire chez le Cheval. *C. R. Soc. Biol.*, t. LXI, 1906. — Recherches sur les cellules interstitielles de l'ovaire chez quelques Mammifères. *Arch. de zool. expér.* [4], t. VII, 1907.

Albrecht. — Ueber Ochronose. *Zeitschr. f. Heilkunde*, Bd. XXIII, 1902.

Alexander. — Das Labyrinthpigment des Menschen und der höheren Säugetiere. *Arch. f. mikr. Anat.*, Bd. LVIII, 1901.

Altmann. — *Die Elementarorganismen und ihre Beziehungen zu den Zellen.* Leipzig, 1890.

Ameuille. — Les pigments pathologiques. *Biologie médicale*, mai 1910,

Anglas. — Observations sur les métamorphoses internes des Batraciens anoures. *C. R. Assoc. franç. p. l'Avanc. des Sc.*, 33e Session, Grenoble, 1904.

Arnold. — *Untersuchungen über Staubinhalation und Staubmetastase.* Leipzig,

1885. — Ueber die Geschicke des eingeatmeten Metallstaubes. *Beitr. z. path. Anat.*, Bd. VIII, 1890. — Ueber Siderosis und siderofere Zellen, zugleich ein Beitrag zur Granulalehre. *Arch. f. path. Anat.*, Bd. CLXI, 1900. — Ueber feinere Structur der Leber, ein weiterer Beitrag zur Granulalehre. *Ibid.*, Bd. CLXVI, 1901. — Siderofere Zellen und Granulalehre. *Anat. Anz.*, Bd. XVII, 1900. — Zur Kenntnis der Granula der Leberzelle. *Ibid.*, Bd., XX, 1902. — Plasmosomen, Granula, Mitochondrien, Chondriomiten und Netzfiguren. *Ibid.*, Bd. XXXI, 1907. — Die Rolle der Zellgranula bei der hæmatogenen Pigmentierung, etc. *Arch. f. path. Anat.*, Bd. CXC, 1907. — Das Plasma der somatischen Zellen im Lichte der Plasmosomen-Granulalehre und der Mitochondrienforschung. *Anat. Anz.*, Bd. XLIII, 1913.

Askanazy. — Der Ursprung und die Schicksale der farblosen Blutzellen. *Münch. med. Wochenschrift* et *Verh. der deutscher Ges. Naturf. u. Aerzte Breslau*, 1904.

Asvadourova (Mlle). — Sur l'origine et la structure des cellules pigmentaires dans le foie des Urodèles. *C. R. Soc. Biol.*, 1907. — Sur la microchimie des cellules pigmentaires. *C. R. Assoc. Anat.*, Nancy, 1909.

Auscher et Lapicque. — Recherches chimiques sur un cas de diabète pigmentaire. *C. R. Soc. Biol.*, 1895.

Babes. — Les rapports entre la graisse, le pigment et les formations cristallines dans les capsules surrénales. *C. R. Soc. Biol.*, 1908.

Ballowitz. — Die Nervenendigungen der Pigmentzellen. *Zeitschr. f. wiss. Zool.*, Bd. LVI, 1893 (avec bibliographie antérieure).

Barfurth. — Die Rückbildung des Froschlarvenschwanzes und die sogen. Sarkoplasten. *Arch. f. mikr. Anat.*, Bd. XXIX, 1887. — Versuche über Verwandlung der Froschlarven. *Ibid.*

Barker. — Cité par Weidenreich, 1905.

Bataillon. — *Recherches anatomiques et expérimentales sur la métamorphose des Batraciens anoures.* Thèse doct. ès sc., Paris, 1891.

Benda. — Discussion. *Verh. anat. Ges.*, 1908.

Berdez. — Recherches chimiques sur deux pigments pathologiques. *Revue médic. de la Suisse romande*, t. V, 1885.

Berdez und Nencki. — Ueber die Farbstoffe der melanotischen Sarkome. *Arch. f. exper. Path. u. Pharmak.*, Bd. XX, 1886.

Bertrand. — Sur une nouvelle oxydase ou ferment soluble oxydant d'origine végétale. *C. R. Acad. Sciences*, t. CXXII, 1896.

Bertrand (G.) et Bourquelot. — La lactase dans les champignons, *C. R. Soc. Biol.*, 1896.

Biondi. — Experimentelle Untersuchungen über die Ablagerung von eisenhaltigem Pigment in den Organen infolge der Hæmatolyse. *Beitr. z. path. Anat.*, Bd. XVIII, 1895.

Bizzozero. — Sulla funzione del midollo delle ossa. *Centr. f. med. Wiss.*, Bd. IV, 1869.

Bizzozero (Enzo). — Sulle cellule cromatofore di Langerhans nella pelle. *Arch. sc. med. Torino*, vol. XXX, 1906. — Colorazione nera col nitrato d'argento dei granuli delle cellule cromatofore e dell' epitelio della pelle. *Giorn. Accad. med. Torino*, t. LXIX, 1906. — Eine Methode zur Darstellung von Pigmenten und ihrer farblosen Vorstufen mit besonderer Berücksichtigung des Augen- und Hautpigmentes. *Münch. med. Wochenschrift*, 1908, Bd. II.

Blanchard (R.). — Sur une matière colorante des *Diaptomus*, analogue à la carotine des végétaux. *C. R. Acad. Sc.*, t. CX, 1889.

Bogdanoff. — De l'origine et de la valeur des granulations éosinophiles, etc. *Physiologiste russe*, vol. I, 1898.

Bohn. — *L'évolution du pigment.* Collection Scientia, Biologie, 1901.

Bolk. — Ueber die segmentale Anordnung der Melanoblasten bei jungen Teleostiern. *Verh. Anat. Ges.*, 1908.

Bonnamour. — *Etude histologique des phénomènes de sécrétion de la capsule surrénale chez les Mammifères.* Thèse doct. en méd., Lyon, 1905.

Bonnet. — Cité par Weidenreich, 1905.

Born. — Weitere Beiträge zur Bastardirung zwischen den einheimischen Anuren. *Arch. f. mikr. Anat.*, Bd. XXVII, 1886.

Borrel. — Parasitisme et tumeurs. 2e *Congr. intern. pour l'étude du cancer*, Paris, 1910.

Borst. — Ueber Melanose des Pericardiums. *Arch. f. path. Anat.*, Bd. CXLVII, 1897.

Bouin (P.) et Ancel. — Recherches sur les cellules interstitielles du testicule des Mammifères. *Arch. de zool. expér.* [4], vol. I, 1903. — Recherches sur la structure et la signification de la glande interstitielle dans le testicule normal et ectopique du Cheval. *Ibid.* [4], vol. II. Notes et Revue, 1904. — La glande interstitielle chez le vieillard, les animaux âgés et les infantiles expérimentaux. *C. R. Soc. Biol.*, 1904.

Bourquelot. — Les ferments oxydants dans les champignons. *C. R. Soc. Biol.*, 1896.

Brachet. — Recherches expérimentales sur l'œuf de *Kana fusca*. *Arch. de Biologie*, t. XXI, 1904.

Brandl und L. Pfeiffer. — Beitrag zur Kenntnis der Farbstoffe melanotischer Sarkome, etc. *Zeitschr. f. Biologie*, Bd. XXVI, 1890.

Brass. — Ueber physiologische Pigmentablagerung in den Kapillarendothelien des Knochenmarks. *Arch. f. mikr. Anat.*, Bd. LXXXII, 1913.

Browicz. — Wie und in welcher Form wird den Leberzellen Hæmoglobin zugeführt. *Anz. d. Akad. d. Wiss. in Krakau*, 1897. — Ueber Befunde im Kerne der Leberzellen, etc. *Ibid.* — Das mikroskopische Bild der Leberzelle nach intravenöser Hæmoglobininjection. *Ibid.*, 1898. — Ueber Krystallisationsphænomene in der Leberzelle, *Ibid.* — Intussusception der Erythrocyten durch die Leberzelle und die daraus möglichen Bilder der Leberzelle. *Bull. intern. de l'Acad. d. Sc. de Cracovie*, 1899. — Ernährungswege in der Leberzelle, *Ibid.* — Ueber intravasculäre Zellen in den Blutcapillären der Leberacini. *Anz. d. Akad. d. Wiss. in Krakau*, 1898 et *Arch. f. mikr. Anat.*, Bd. LV, 1900. — Zur Frage der Herkunft des Pigmentes in melanotischen Neubildungen, etc. *Ibid.*, 1898. — Meine Ansichten über der Bau der Leberzelle. *Arch. f. path. Anat.*, Bd. CLXVIII, 1902. — Bemerkungen zum Aufsatze R. Heinz : Ueber Phagocytose der Lebergefässendothelien. *Arch. f. mikr. Anat.*, Bd. LX, 1902. — Ueber die sekretorische Funktion des Leberzellkernes. *Bull. de l'Acad. d. Sc. de Cracovie*, 1905.

Bruntz. — Le rôle glandulaire des endothéliums des canaux lymphatiques et des capillaires sanguins rénaux chez les larves des Batraciens anoures. *Arch. de zool. expér.* [4]. Notes et revue, 1907.

Carazzi. — Contributo all' istologia e alla fisiologia dei Lamellibranchi. 2. Ricerche sull' assorbimento del ferro nell' *Ostraea edulis* L. *Intern. Monatsschr. f. Anat.*, Bd. XIV, 1897.

Carnot. — *Recherches sur le mécanisme de la pigmentation*. Thèse doct. ès sc., Paris, 1897.

Carnot et Mlle Deflandre. — Persistance de la pigmentation dans les greffes épidermiques. *C. R. Soc. de Biol.*, 1896. — Greffe et pigmentation, *Ibid.*

Caspary. — Ueber den Ort der Bildung des Hautpigments. *Arch. f. Dermat. u. Syph.*, Bd. XXIII, 1891.

Chatin (J.). — Du siège de la coloration chez les Huitres vertes. *C. R. Acad. Sc.*, t. CXVI, 1893.

Chiarugi e Livini. — Della influenza della luce sullo sviluppo delle uova degli Anfibi. *Monit. zool. ital.*, t. VIII, 1897.

Cjulla. — Gli organi a secrezione interna nella gravidanza e nel puerperio. Ricerche istologiche e isto-chimiche. *Palermo*, 1909 (cité par da Costa).

Claude (H.) et Mlle Loyez. — Sur les pigments dérivés de l'hémoglobine dans les foyers d'hémorrhagie cérébrale, etc. *C. R. Soc. de Biol.*, 1911. — Étude des pigments sanguins et des modifications du tissu nerveux dans les foyers d'hémorrhagie cérébrale. *Arch. de médec. expér.*, t. XXIV, 1912.

Cohn. — Zur Anatomie der Epheliden. *Monatsh. f. prakt. Dermat.* Bd. XXV, 1891. — Der augenblickliche Stand der Pigmentfrage. *Ibid.*, Bd. XXVIII, 1894.

Colucci. — Contribuzione alla istologia patologica della cellula nervosa in alcune malattie mentali. *Giorn. dell' Assoc. d. med. e natur.*, anno VII, 1897 et *Ann. di Neurologia*, 1897.

Corduą. — *Ueber den Resorptionsmechanismus von Blutergüssen.* Berlin, 1887.

Da Costa. — *Sobre a histophysiologia das glandulas de secreção interna.* Lisboa, 1911.

Dalla Favera. — Ein Beitrag zur Kenntnis der Pigmentnaevi. *Beitr. z. path. Anat.*, Bd. XLIII, 1908.

Dastre et Floresco. — Fonction martiale du foie chez tous les animaux en général. *Arch. de physiol. norm. et path.*, 5e série, t. X, 1898. — Pigments du foie en général. *Ibid.*

Dehner. — Ueber die sogenannte parthenogenetische Furchung. *Verh. d. phys.-med. Ges. zu Würzburg*, N. F., Bd. XXVI, 1892.

Diamare. — Metaplasma ed immagini di secrezione nelle capsule soprarenale. *Archivio zoologico*, vol. I, 1903. — Ancora sulle immagini di secrezione e sulle inclusioni cellulari nelle capsule soprarenali. *Anat. Anz.*, Bd. XXVI, 1904.

Distaso. — Die Beziehung zwischen den Pigmentbändern des Mantels und denen der Schale, etc. *Biol. Centralbl.*, Bd. XXVIII, 1908.

Donnasson (J.) et Fauré-Frémiet. — Sur le pigment de *Fabrea salina* Henneguy. *C. R. Soc. Biol.*, 1911.

Drzewina (Mlle). — Contribution à l'étude des leucocytes granuleux du sang des Poissons. *Arch. d'Anat. micr.*, t. XIII, 1911.

Duesberg. — Contribution à l'étude des phénomènes histologiques de la métamorphose chez les Amphibiens anoures. *Arch. de Biologie*, t. XXII, 1905.

Durham. — Note on melanin. *Journ. of Physiol.*, t. XXXV, 1907.

Düring (von). — Hautpigment und Pigmentanomalien. *Die Deutsche Klinik am Eingange des XX. Jahrhunderts*, Bd. X, 1905 (d'après analyse du *Jahresb. f. Anat.*).

Dustin. — Quelques mots sur les chromatophores et les iridocytes des Céphalopodes. *Ann. de la Soc. roy. zool. et malacologique de Belgique*, t. XLV, 1910.

Eberth. — Untersuchungen über die Leber der Wirbeltiere. *Arch. f. mikr. Anat.*, Bd. III, 1867.

Ebner (v.). — Nebennieren. *Kölliker's Handbuch der Gewebelehre*, 1899.

Ehrmann. — Untersuchungen über die Physiologie und Pathologie des Hautpigments. *Vierteljahrschr. f. Dermat. u. Syph.*, Jg. XII, 1885. — Ueber Hautentfärbung durch sekundär syphilitische Exantheme. *Arch. f. Dermat. u. Syph.*, Ergänzungsheft II, 1892. — Zur Physiologie der Pigmentzellen. *Centr. f. Physiol.*, Bd. V, 1891. — Ueber Anatomie und Physiologie des Hautpigments. *2e Intern. dermat. Congr. zu Wien*, 1892. — Ueber Pigmentbildung. *Wiener med. Zeitung*, Jg. XXXVII, 1892. — Zur Kenntnis von der Entwickelung und Wanderung des Pigments bei den Amphibien. Beitrag zur Physiologie der Pigmentzellen, etc. *Arch. f. Dermat. u. Syph.*, Bd. XXIV, 1892. — Beitrag zur Physiologie der Pigmentzellen nach Versuchen am Farbenwechsel der Amphibien. *Ibid.* — Die Weigert'sche Fibrinfärbungsmethode und das Studium des Oberhautpigmentes. *Arch. f. mikr. Anat.*, Bd. XLIII, 1894. — Das melanotische Pigment und die pigmentbildenden Zellen des Menschen und der Wirbeltiere, etc. *Bibliotheca medica.* D. II, H. 6, 1896. — Ueber Pigmentbildung durch Licht aus Röntgenstrahlen, sowie über Vitiligo. *Verh. d. deutsch. dermat. Ges.*, 9e Kongr. 1906.

Ehrmann und Oppenheim. — Ueber Melanoblasten, Hemichromasie und Fascrung der Epithelzellen in breiten Condylomen. *Arch. f. Dermat. Syph.*, Bd. LXV, 1903.

Eigenmann. — On the genesis of the chromatophores in Fishes. *Americ. Naturalist*, 1891.

Elliot and Tuckett. — Cortex and medulla in the suprarenal glands. *Journ. of Physiology*, vol. XXXIV, 1906.

Engel et Kiener. — Formation et élimination du pigment ferrugineux dans l'empoisonnement par la toluylendiamine. *C. R. Acad. Sc.*, vol. CV, 1887.

Eppinger. — Ueber Melanurie. *Biochem. Zeitschr.*, Bd. XXVIII, 1910.

D'Eternod et Robert. — Les chromatocytes. Anatomie et Physiologie. *C. R. Assoc. Anat.* et *Verh. Anat. Ges.*, 1908.

D'Evant. — Intorno alla genesi del pigmento epidermico. *Atti d. R. Accad. med.-chir. Napoli*, anal. in *Monit. zool. ital.*, vol. XIII, 1902.

Eycleshymer. — The development of chromatophores in Necturus. *Amer. Journ. of Anat.*, vol. V, 1906.

Fauré-Frémiet. — Étude sur les mitochondries des Protozoaires et des cellules sexuelles. *Arch. d'Anat. micr.*, t. XI, 1910. — Sur la structure intime de *Fabrea salina*. *C. R. Soc. Biol.*, 1911. — Études cytologiques sur quelques Infusoires des marais salants du Croisic. *Arch. d'Anat. micr.*, t. XIII, 1912.

Fauré-Frémiet, A. Mayer et G. Schæffer. — Sur la microchimie des corps gras; application à l'étude des mitochondries. *Arch. d'Anat. micr.*, t. XII, 1912.

Faussek. — Ueber die Ablagerung des Pigmentes bei Mytilus. *Zeitschr. f. wiss. Zool.*, Bd. LXV, 1898.

Fauvel. — Sur le pigment des Arénicoles. *C. R. Acad. Sc.*, t. CXXIX, 1899.

Favaro. — Ricerche anatomo-embriologiche intorno alla circolazione caudale ed ai cuori linfatici posteriori degli Anfibi, etc. *Atti d. Accad. sc. veneto-trentino-istriana*, Cl. 1, anno 3, Padova, 1906.

Fiessinger. — La cellule hépatique. *Revue générale d'histologie*, t. IV, 1911.

Filippi (de). — Experimentaluntersuchungen über das Ferratin von Marfori-Schmiedeberg. *Beitr. z. path. Anat.*, Bd. XVI, 1894.

Fiorio. — Ricerche sulle relazioni morfologiche fra leucociti, globuli rossi e cellule del connettivo. *Intern. Monatsschr. f. Anat.*, Bd. XXIX, 1912.

Fischel. — Zur Pigmententwicklung. Eine Berichtigung. *Anat. Anz.*, Bd. XII. 1896. — Ueber Beeinflüssung der Pigmentierung durch Wärme und Licht, *Sitz. d. deutsch. naturw.-med. Böhmen-Lotos*, 1896. — Ueber Beeinflüssung und Entwicklung des Pigmentes. *Arch. f. mikr. Anat.*, Bd. XLVII, 1896. — Untersuchungen über vitale Färbung. *Anat. Hefte*, H. 51-53, 1901.

Flemming. — *Zellsubstanz, Kern und Zellteilung*. Leipzig. 1882. — Zelle. *Ergebn. d. Anat. u. Entw.*, Bd. VI, 1897. — Ueber den Einfluss des Lichtes auf die Pigmentierung der Salamanderlarve. *Arch. f. mikr. Anat.*, Bd. XLVIII, 1896. — Weitere Bemerkungen über den Einfluss von Licht und Temperatur auf die Färbung der Salamanderlarve. *Ibid.*

Franz. — Die Struktur der Pigmentzellen. *Biol. Centralblatt*, Bd. XXVIII, 1908.

Freytag. — Cité par Weidenreich, 1908.

Friedmann. — Beiträge zur Kenntnis der Anatomie und Physiologie der männlichen Geschlechtsorgane. *Arch. f. mikr. Anat.*, Bd. LII, 1898. — Ueber die Pigmentbildung in den Schmetterlingsflügeln. *Ibid.*, Bd. LIV, 1899.

Friedmann. — 1904, cité par Claude et Loyez.

Frisch. — Gestalten des Choroidealpigments. *Sitz. d. K. Akad. d. Wiss. Wien*, Bd. LVIII, 1868.

Fuchs. — Ueber eosinophile Zellen mit besonderer Berücksichtigung des Spectrums. *Centr. f. med. Wiss.*, 1899.

Fuchs (R. F.). — Zur Physiologie der Pigmentzellen. *Biol. Centralblatt*, Bd. XXVI, 1906.

Fürth (v.). — Tierische Farbstoffe. V. Melanine und sonstige Farbstoffe. *Handb. d. Biochemie des Menschen und der Tiere*, Bd. I, Fischer, Jena, 1909.

Fürth (v.) und Jerusalem. — Cités par Hammarsten et par Ameuille, 1907.

Gabbi. — Ueber die normale Haematolyse mit besonderer Berücksichtigung der Haematolyse in der Milz. *Beitr. z. path. Anat.*, Bd. XIV, 1893.

Galeotti. — Ricerche sulla colorabilità delle cellule viventi. *Zeitschr. f. wiss. Mikrosk.*, Bd. XI, 1894. — Ueber die Granulationen in den Zellen. *Intern. Monatsschr. f. Anat.*, Bd. XII, 1895.

GALLERANI. — Sur le pigment jaune du plasma sanguin du Cheval ou plasmochrome. *Arch. ital. de biol.*, t. XLIII, 1905.

GARCIA. — Beiträge zur Kenntnis des Haarwechsels bei menschlichen Embryonen und Neugeborenen. *Morph. Arbeiten*, Bd. I, 1891.

GARROD. — The urinary pigments in their pathological aspects. *The Lancet*, t. II, 1900.

GAUCKLER. — Les modalités histologiques de l'hématolyse et le rôle de la rate dans l'évolution du pigment sanguin. *Arch. des maladies du cœur*, 1908.

GILBERT ET JOMIER. — La cellule étoilée du foie à l'état physiologique et à l'état pathologique. *Arch. de méd. expér.*, t. XX, 1908.

GLÆVECKE. — Cité par BRASS.

GLASS. — Die Milz als blutbildendes Organ. *Diss. Dorpat*, 1889.

GÖBEL. — Ueber Pigmentablagerung in der Darmmusculatur. *Arch. f. path. Anat.*, Bd. CXXXVI, 1893.

GOLDZIEHER. — Ueber die Bedeutung und Entstehung der oxyphilen Granulationen. *Frankfurter Zeitschr. f. Pathol.*, Bd. X, 1912.

GÖPPERT. — Kerntheilung durch indirecte Fragmentierung in den lymphatischen Randschicht der Salamandrinleber. *Arch. f. mikr. Anat.*, Bd. XXXVII, 1891.

GÖTTE. — *Die Entwickelungsgeschichte der Unke* (Bombinator igneus). Leipzig, 1895.

GRIMM. — Beiträge zum Studium des Pigments. *Zeitschr. f. Dermat. u. Syph.*, Bd. II, 1895.

GRUND. — Experimentelle Beiträge zur Genese des Epidermispigmentes. *Beitr. z. path. Anat.*, Suppl.-Bd., *Festschrift f. Arnold*, 1905.

GRYNFELTT. — Les muscles de l'iris chez les Amphibiens. *Bibl. anatomique*, t. XV, 1905. — Sur la glande hypobranchiale de *Murex trunculus*. *Ibid.*, t. XXI, 1911.

GUIEYSSE. — Étude de la régression de la queue chez les têtards des Amphibiens anoures. *Arch. d'Anat. micr.*, t. VII, 1905.

GUILLIERMOND. — Quelques remarques nouvelles sur le mode de formation de l'amidon dans la cellule végétale. *C. R. Soc. Biol.*, 1912. — Nouvelles recherches sur l'origine des chloroleucites. *Ibid.* — Sur les différents modes de la formation des leucoplastes. *Ibid.* — Mitochondries et plastes végétaux. *Ibid.* — Sur les mitochondries des organes sexuels des végétaux. *C. R. Acad. Sc.*, t. CLIV, 1912. — Sur les leucocytes de *Phajus grandifolius* et leur identification avec les mitochondries. *Ibid.* — Sur la formation de chloroleucites aux dépens des mitochondries. *Ibid.*, t. CLIII, 1911. — Sur le mode de formation du pigment dans la racine de Carotte. *Ibid.*, t. CLV, 1912. — Recherches cytologiques sur le mode de formation de l'amidon et sur les plastes des végétaux, etc. *Arch. d'Anat. micr.*, t. XIV, 1912.

GÜTIG. — Cité par WEIDENREICH, 1908.

HALPERN. — Ueber das Verhalten des Pigments in der Oberhaut des Menschen. *Arch. f. Dermat. u. Syph.*, Bd. XXIII, 1891.

HEIDENHAIN (R.). — Beiträge zur Histologie und Physiologie der Dünndarmschleimhaut. *Arch. f. d. ges. Physiol.*, Suppl.-Bd. XLIII, 1888.

HEILE. — Ueber die Ochronose und die durch Formol verursachte pseudochromatische Färbung des Knorpels. *Arch. f. path. Anat.*, Bd. CLX, 1900.

HEINZ. — Ueber Phagocytose der Lebergefäss-Endothelien. *Arch. f. mikr. Anat.*, Bd. LVIII, 1901.

HENNEGUY. — Sur un Infusoire hétérotriche, *Fabrea salina*. *Ann. de micrographie*, t. III, 1890.

HENSEN UND NÖLKE. — Ein Fall von multiplen Melanosarkom mit allgemeiner Melanose. *Deutsches Arch. f. klin. Med.*, Bd. LXII, 1899.

HERTEL. — Einiges über die Bedeutung des Pigmentes für die physiologische Wirkung der Lichtstrahlen. *Zeitschr. f. allg. Physiol.*, Bd. VI, 1906.

HERTWIG (R.). — Ueber Kernteilung, Richtungskörperbildung und Befruchtung bei *Actinosphaerium Eichhorni*. *Abh. d. bayr. Akad. d. Wiss.*, 1898. — Die Protozoen und die Zelltheorie. *Arch. f. Protistenkunde*, Bd. I, 1902. — Ueber das Wechselverhältniss von Kern und Protoplasma.

München, 1903. — Ueber Korrelation von Zell- und Kerngrösse, etc. *Biol. Centralblatt*, 1903. — Ueber physiologische Degeneration bei *Actinosphaerium Eichhorni. Festchrift für Hæckel*, Jena, 1904.

Hintze. — Ueber Hæmochromatose. *Arch. f. path. Anat.*, Bd. CXXXIX, 1894.

Hoppe-Seyler. — *Handbuch der physiologisch- und pathologisch-chemischen Analyse*, Berlin, 1893.

Houssay. — Études d'embryologie sur les Vertébrés. *Arch. de zool. expér.*, 2e sér., t. VIII, 1890.

Hoyer. — Untersuchungen über das Lymphgefässsystem der Froschlarven. *Bull. Acad. Sc. Cracovie*, 1905. — Ueber das Lymphgefässsystem der Froschlarven. *Verh. Anat. Ges.*, 1905.

Hunter. — Lectures on the physiology and pathology of blood destruction. *The Lancet*, novembre 1892.

Ishisaka. — Ueber künstliche Melanine, etc. *Arch. f. exper. Path. u. Pharm.*, Bd. LVIII, 1908.

Jäger. — Die Entstehung des Melaninfarbstoffs. *Arch. f. path. Anat.*, Bd. CXCVIII, 1909. — Die Melanosarkomatose der Schimmelpferde. *Ibid.* — Erwiederung auf Herrn Meirowskys vorstehende Mitteilung « Kritisches zur Melaningenese ». *Ibid.*, CXCIX, 1910.

Jarisch. — Ueber die Anatomie und Entwicklung des Oberhautpigmentes beim Frosch. *Arch. f. Dermat. u. Syph.*, Bd. XXIII, 1891 et *Verh. d. II. intern. dermat. Congr. zu Wien*, 1892. — Zur Anatomie und Herkunft des Oberhaut- und Haarpigmentes beim Menschen und den Säugetieren. *Arch. f. Dermat. u. Syph.* Ergänzungsheft, II, 1891. — Ueber die Bildung des Pigmentes in den Oberhautzellen. *Ibid.*, Bd. XXIV, 1892.

Jonnesco. — Recherches sur l'origine du pigment du lobe postérieur de l'hypophyse humaine. *Arch. de médec. expér.*, t. XXV, 1913.

Joubin. — Chromatophores des Céphalopodes. *Arch. de zool. expér.*, 2e sér., vol. X, 1892.

Jourdain. — Sur les changements de couleur du *Nika edulis*. *C. R. Acad. Sciences*, t. LXXXVII, 1878.

Kammerer. — Künstliche Melanismus bei Eidechsen. *Centr. f. Physiologie*, Bd. XX, 1906.

Karg. — Studien über transplantirte Haut. 1. Entwicklung und Bedeutung des Hautpigments. *Arch. f. Anat. u. Phys., Anat. Abth.*, 1888.

Kaposi. — Ueber Pathogenese und Entfärbungen der Haut. *Arch. f. Dermat. u. Syph.*, Bd. XXIII, 1891.

Kerbert. — Ueber die Haut der Reptilien u. anderen Wirbeltiere. *Arch. f. mikr. Anat.*, Bd. XIII, 1877.

King. — The Maturation and Fertilization of the egg of *Bufo lentiginosus*. *Journ. of Morphology*, vol. XVII, 1901.

Klebs. — *Allgemeine Pathologie*, 1889.

Klein. — Die Herkunft und die Bedeutung der Eosinophilie der Gewebe und des Blutes. *Centr. f. med. Wiss.*, 1899.

Kodis. — Epithel-und Wanderzelle in der Haut des Froschlarvenschwanzes. Zur Physiologie des Epithels. *Arch. f. Physiologie*, Suppl.-Bd., 1889.

Kohn. — Ueber das Pigment in der Neurohypophyse des Menschen. *Arch. f. mikr. Anat.*, Bd. LXXV, 1910.

Kölliker. — Ueber die Entstehung des Pigmentes in den Oberhautgebilden. *Zeitschr. f. wiss. Zool.*, Bd. XLV, 1887.

Kolster. — Cité par Weidenreich, 1905.

Kromayer. — Oberhautpigment der Säugetiere. *Arch. f. mikr. Anat.*, Bd. XLII, 1893. — Einige epitheliale Gebilde in neuer Auffassung. Beiträge zur Pigmentfrage. *Zeitschr. f. Dermat.*, Bd. V, 1897.

Krückmann. — Ein Beitrag über die Pigmentepithelzellen der Retina. *Arch. f. Ophthalm.*, Bd. XLVII, 1899.

Krükenberg. — Ueber das Verhältnis der Leberpigmente zu den Blutfarbstoffen bei den Wirbellosen. *Vergleichende physiologische Studien*, t. III, Heidelberg, 1881. — Ueber das Helicorubin und die Leberpigmente von *Helix pomatia*. *Ibid.*, 1882.

Kühne. — Ueber die Farbstoffe der Vogelretina. *Centr. f. med. Wiss.*, 1878. — Ueber lichtbeständige Farben der Netzhaut. *Unters. d. physiol. Inst. d. Univers. Heidelberg*, I, 1878. — Fortgesetzte Untersuchungen über die Retina und die Pigmente des Auges. II. Bemerkungen über die Farbstoffe der Vogelretina. *Ibid.*, II, 1878.

Kühne und Ewald. — Zur Physiologie des Sehepithels insbesondere der Fische. *Unters. d. physiol. Inst. d. Univers. Heidelberg*, III, 1880. — On the physiology of the retinal epithelium. *Journ. of physiology*, III, 1880.

Kuhnt. — *Bericht der XI. u. der XII. Vers. der Heidelberg Ges.*

Kunkel. — Ueber das Vorkommen von Eisen nach Blutextravasaten. *Zeitschr. f. physiol. Chemie*, Bd. V, 1881.

Kupffer (v.). — Ueber die sogenannten Sternzellen der Säugetierleber. *Arch. f. mikr. Anat.*, Bd. LIV, 1899.

Lams. — La valeur de l'éosinophilie au point de vue du diagnostic en hématologie. *Revue de médecine*, 27e année, 1907.

Landolt. — Ueber das Melanin der Augenhäute. *Zeischr. f. physiol. Chemie*, Bd. XXVIII, 1899.

Langhans. — Beobachtungen über Resorption der Extravasate und Pigmentbildung in denselben. *Arch. f. path. Anat.*, Bd. XLIX, 1870.

Lapicque. — *Sur les mutations du fer chez les Vertébrés.* Thèse doct. ès sc., Paris, 1897.

Latschenberger. — Das physiologische Schicksal der Blutkörperchen des Haemoglobinblutes. *Sitz. d. k. Akad. d. Wiss. Wien*, Bd. CV, 1896.

Legendre. — *Contribution à la connaissance de la cellule nerveuse : La cellule nerveuse* d'Helix pomatia. Thèse de doct. ès sc., Paris, 1909, et *Arch. d'Anat. micr.*, t. X, 1909.

Leredde. — 1895. Cité par Lams.

Lewis. — Cité par Weidenreich, 1908.

Lewis (W. H.). — Cité par v. Szily.

Lewitzky. — Ueber die Chondriosomen in pflanzlichen Zellen. *Ber. d. deutsch. bot. Ges.*, Bd. XXVIII, 1910. — Vergleichende Untersuchung über die Chondriosomen in lebenden und fixierten Pflanzenzellen. *Ibid.*, Bd. XXIX, 1911. — Chloroplastanlagen in lebenden und fixierten Zellen von *Elodea canadensis* Rich., *Ibid.*

Leydig. — Ueber die allgemeinen Bedeckungen der Amphibien. *Arch. f. mikr. Anat.*, Bd. XII, 1876. — Das Blau in der Farbe der Tiere. *Zool. Anz.*, 1885. — Pigmente der Hautdecke und Iris. *Verh. d. phys.-med. Ges. zu Würzburg*, 1888. — Integument niederer Wirbelthiere. *Biol. Centralblatt*, 1892. — Blaufarbiger Wasserfisch, Leuchtflecken der Ellritze. *Zool. Garten*, 1892.

Lieben. — Ueber die Wirkung von Extracten chromaffinen Gewebes (Adrenalin) auf die Pigmentzelle. *Centr. f. Physiol.*, Bd. XX, 1906.

Linden (von). — Morphologische und physiologisch-chemische Untersuchungen über die Pigmente der Lepidopteren. I. Die gelben und roten Farbstoffe der Vanessen. *Arch. f. ges. Physiol.*, Bd. XCVIII, 1903. — Das rote Pigment der Vanessen, seine Entstehung und Bedeutung für den Stoffwechsel, *Verh. d. Deutsch. zool. Ges. Würzburg*, 1903.

Linossier. — Sur une hématine végétale, l'aspergilline, pigment des spores de l'*Aspergillus niger*. *C. R. Acad. Sc.*, t. CXII, 1891.

Linser. — Zur Pigmentfrage (Hæmatoporphyrin). *Verh. d. deutsch. Dermat. Ges.*, 9e Congr., 1906.

Lipski. — Ueber die Ablagerung und Ausscheidung des Eisens aus dem tierischen Organismus. *Arb. d. pharmak. Inst. zu Dorpat*, Bd. IX, 1893.

List. — Zur Herkunft des Pigmentes in der Oberhaut. *Anat. Anz.*, Bd. X, 1889. — Beiträge zur Chemie der Zelle und Gewebe. I. Ueber die Färbung tierischer Gewebe mit Berlinerblau. *Mitth. aus d. zool. Stat. Neapel*, Bd. XII, 1896. — Ueber den Einfluss des Lichtes auf die Auflagerung von Pigment. *Arch. f. Entwicklungsmech.*, Bd. VIII, 1899.

Loeb (L.). — Ueber Transplantation von weisser Haut auf einen Defect in schwarzen Haut und umgekehrt am Ohr des Meerschweinchens. *Arch.*

f. Entwicklungsmech., Bd. VI, 1898. — Transplantation of the skin and the origin of pigment. *Medicine*, vol. V, 1899.

Looss. — Ueber die Betheiligung der Leucocyten an dem Zerfall der Gewebe im Froschlarvenschwanze während der Reduction desselben. *Habilitationsschrift*, Leipzig, 1889. — Ueber Degenerationserscheinungen im Tierreich, besonders über die Reduction des Froschlarvenschwanzes und die im Verlaufe derselben auftretenden histologischen Processe. *Gekrönte Preisschriften*, Leipzig, 1889.

Löwit. — Beiträge zur Lehre von Ikterus. *Beitr. z. path. Anat.*, Bd. IV, 1889.

Lubarsch. — Zur Frage der Pigmentbildung. *Anat. Anz.*, Bd. XIII, 1897. — Ueber fetthaltige Pigmente. *Centralbl. f. allg. Pathol.*, Bd. XIII, 1902.

Lukjanow. — *Grundzüge einer allgemeinen Pathologie der Zelle*, Leipzig, 1891.

Maass. — Zur Kenntnis des körnigen Pigments im menschlichen Körper. *Arch. f. mikr. Anat.*, Bd. XXXIV, 1889.

Maccallum. — On the demonstration of the presence of iron in chromatin by micro-chemical methods. *Proc. of the roy. Soc.*, vol. L, 1892. — On the distribution of assimilated Iron compounds other than Hæmoglobin and Hæmatins in Animal and Vegetable Cells. *Ibid.*, vol. LVII, 1895.

Mac Munn. — Observations on the colouring matters of the so-called Bile of Invertebrates, etc. *Proc. of the roy. Soc.*, vol. XXXV, 1883.

Marinesco. — *La cellule nerveuse*. Paris, Doin, 1909. — Recherches sur le pigment jaune des cellules nerveuses. *Revue de psychiatrie et de physiologie expér.*, t. IX, 1905.

Martinotti. — Sopra l'assorbimento dei colori di anilina per parte delle cellule animali viventi, *Zeitschr. f. wiss. Mikr.*, Bd. V, 1888.

Maximow. — Ueber Chondriosomen in lebenden Pflanzenzellen. *Anat. Anz.*, Bd. XLIII, 1913.

Mays. — Ueber das braune Pigment des Auges. *Unters. d. physiol. Inst. d. Univers. Heidelberg*, Bd. II, 1878. — Ueber das Eisengehalt des Fuscins. *Arch. f. Ophthalm.*, Bd. XXXIX.

Meirowsky. — Untersuchungen über die Wirkungen des Finsenlichts auf die normale und tätowierte Haut des Menschen. *Monatsh. f prakt. Dermatol.*, Bd. XLII, N., S., 1906. — Beiträge zur Pigmentfrage. Die Entstehung des Oberhautpigments beim Menschen in der Oberhaut selbst. *Ibid.*, Bd. XLII, XLIII, 1906. — Beiträge zur Pigmentfrage. *Ibid.*, Bd. XLIV, 1907. — Ueber den Ursprung des melanotischen Pigments der Haut und des Auges, Leipzig, 1908. — Bemerkungen zu der Arbeit Aurel von Szilys, etc. *Arch. f. mikr. Anat.*, Bd. LXXXI, 1913. — Ueber experimentelle Farbstoffbildung in der Nebenniere. *Centr. f. allgem. Pathol.*, Bd. XXI, 1910.

Mercier. — *Les processus phagocytaires pendant la métamorphose des Batraciens anoures et des Insectes*. Thèse de doct. ès sc., Paris, 1906, et *Arch. de zool. expér.*, ann. 1906.

Merejkowsky (de). — *Bull. de la Soc. zoologique de France*, t. VIII, 1883.

Mertsching. — Histologische Studien über Keratohyalin und Pigment. *Arch. f. path. Anat.*, Bd. CXVI, 1889.

Metchnikoff. — *Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation*. Paris, 1892.

Meves. — Die Hüncfeld-Hensen'schen Bilder der roten Blutkörperchen der Amphibien. *Anat. Anz.*, Bd. XXIV, 1904. — Weitere Beobachtungen über den feineren Bau des Randreifens in den roten Blutkörperchen des Salamanders. *Verh. Anat. Ges.*, 1904. — Zur Wirkung von Säure auf die roten Blutkörperchen der Amphibien. *Anat. Anz.*, Bd. XXV, 1904.

Mezincescu. — Contribution à la morphologie comparée des leucocytes. *Arch. de Médec. expér.*, 1902.

Michaelis. — Ueber den Eisengehalt der Leber bei verschiedenen Krankheiten. *Inaug. Diss.*, Freiburg, 1894.

Milner — Ueber Pigmenbildung- und Organisation, speziell in einem extraduralen Hæmatom. *Arch. f. path. Anat.*, Bd. CLXXIV, 1904.

Monakow (von). — 1905. Cité par Claude et Loyez.

Mörner (K. A.). — Zur Kenntnis von den Farbstoffen der melanotischen Geschwülste. *Zeitschr. f. physiol. Chemie*, Bd. XI, 1886.

Moschini. — Sulla questione del pigmento delle capsule soprarenali. *Atti della Soc. ital. di Patologia*, 1901 (cité par da Costa).

Mühlmann. — Zur Pigmentmetamorphose der rothen Blutkörperchen. *Arch. f. path. Anat.*, Bd. CXXVI, 1891. — Weitere Untersuchungen über die Veränderungen der Nervenzellen in verschiedenem Alter. *Arch. f. mikr. Anat.*, Bd. LVIII, 1901.

Mulon. — Sur le pigment des capsules surrénales chez le Cobaye. *C. R. Assoc. Anat.*, 1903, et *Bibliogr. anatomique*, t. XIV, 1905. — Modes de formation du pigment coloré dans la corticale surrénale. *C. R. Soc. Biol.*, 1912. — Rapport de la cholestérine avec la pigmentation. *Ibid.*, 1913. — Du rôle des lipoïdes dans la pigmentogenèse. *Ibid.*, 1913.

Mulon et Mlle de Jong. — Corps jaunes atrétiques de la Femme. Leur pigmentation. *C. R. Soc. Biol.*, 1913.

Mya. — Sulla rigenerazione sanguigna nell' anemia da distruzione globulare. *Lo Sperimentale*, 1891.

Nardi. — Sulla ocronosi delle cartilagine. *Lo Sperimentale*, 1905.

Nasse. — Ueber das Vorkommen eisenhaltiger Körper im Knochenmark. *Sitz. d. Ges. Marburg*, 1876. — Die eisenreichen Ablagerungen im tierischen Körper. *Ibid.*, 1889.

Nathan. — La cellule de Kupffer. *Journ. de l'Anat. et de la Physiol.*, vol. XLIV, 1908.

Nathusius (v.). — Die Fibrillen der Hornzellen der Haare und die Beziehungen der Pigmentkörperchen zu denselben. *Arch. f. mikr. Anat.*, Bd. XLIII, 1894.

Naunyn und Minkowsky. — Beiträge zur Pathologie der Leber und des Icterus. *Arch. f. exper. u. Pharm.*, Bd. XIX, 1885 et XXI, 1886.

Nègre. — Morphologie des pigmentophores de la peau des Vertébrés et leurs rapports avec les cellules épidermiques. *C. R. Soc. Biol.*, 1906.

Nencki und Berdez. — Ueber die Farbstoffe der melanotischen Sarkome. *Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm.*, Bd. XX, 1886.

Nencki und Sieber. — Ueber das Hæmatoporphyrin. *Arch. f. exper. Path. u. Pharm.*, Bd. XXIV, 1888. — Weitere Beiträge zur Kenntnis der tierischen Melanine. *Ibid.*

Neuberg. — Zur chemischen Kenntnis der Melanome. *Arch. f. path. Anat.*, Bd. CXCII, 1908. — Enzymatische Umwandlung von Adrenalin. *Biochemische Zeitschrift*, Bd. VIII, 1908.

Neumann. — Beiträge zur Kenntnis der pathologischen Pigmente. *Arch. f. path. Anat.*, Bd. CXI, 1888. — Nochmals die Pigmentfrage. *Ibid.*, Bd. CLXXVII, 1904.

Neumann. (E.). — Das Nervenpigment und die Nervenlehre. *Arch. f. path. Anat.*, Bd. CXCVII, 1909.

Noetzel. — Die Rückbildung der Gewebe im Schwanz der Froschlarve. *Arch. f. mikr. Anat.*, Bd. XLV, 1895.

Nothnagel. — Zur Pathologie des Morbus Addison. *Zeitschr. f. klin. Med.*, Bd. IX, 1885.

Obersteiner. — *Anatomie des centres nerveux*, 2e édit., trad. franç., Paris, 1893. — *Anleitung beim Studium des Baues der nervösen Centralorgane*, Wien, 1901.

Ogneff. — Ueber die Veränderungen in den Chromatophoren bei Axolotlen und Goldfischen bei dauernder Lichtbestrahlung und Hungern. *Anat. Anz.*, Bd. XXXII, 1908.

Olmer. — *Recherches sur les granulations de la cellule nerveuse.* Thèse de doct. en méd., Lyon, 1901.

Oppenheim. — 1908, cité par Claude et Loyez.

Oxner. — Sur de nouvelles espèces de Némertes de Roscoff et quelques remarques sur la coloration vitale. *Bull. Inst. Océanographique*, t. XVI, 1908.

Pappenheim. — Abstammung und Entstehung der roten Blutzellen. *Arch. f. path. Anat.*, Bd. CLI, 1898.

PHISALIX. — Structure et développement des chromatophores chez les Céphalopodes. *Arch. de physiol. norm. et path.*, sér. 5, vol. IV, 1892.

PILCZ. — Beitrag zur Lehre von der Pigmententwicklung in den Nervenzellen. *Arb. a. d. Inst. f. Anat. u. Phys. des Centralnervensystems an der Wiener Univers.*, H. 3, 1895.

PILLIET. — Contribution à l'étude des espaces portes du foie chez quelques Vertébrés. *Journ. de l'Anat. et de la Phys.*, t. XXV, 1889.

PIZON. — Origine et vitalité des granules pigmentaires des Tuniciers, mimétisme de nutrition. *Verh. d. V. intern. zool. Congr.*, Berlin, 1901. — Sur la coloration des Tuniciers et la mobilité de leurs granules pigmentaires. *C. R. Acad. Sc.*, t. CXXIX, 1899.

PLANNER (v.). — Ein Fall von Naevus congenitus mit excessiver Geschwulstbildung. *Vierteljahrsch. f. Dermat. u. Syph.*, Bd. XIV, 1887.

PLUSCHKOFF. — Beiträge zur Histologie der Haut bei Säugetieren. Kazan (en russe), 1890 (anal. in *Jahresber. f. Anat.*).

POLICARD. — Rôle du chondriome dans la formation des cristaux intracellulaires de la cellule hépatique. *C. R. Soc. Biol.*, 1912.

POST. — Ueber normale und pathologische Pigmentierung der Oberhautgebilde. *Diss. in.*, Königsberg, 1893, *Anat. Anz.*, Bd. VIII, 1893, et *Arch. f. path. Anat.*, Bd. CXXXV, 1894.

POUCHET (G.). — Du changement de coloration sous l'influence des nerfs. *Journ. de l'Anat. et de la Physiol.*, t. XII, 1876. — Sur la formation du pigment mélanique. *Gazette méd. de Paris*, 1880 et *C. R. Soc. Biol.*, 1891. — Sur une mélanine artificielle, *C. R. Acad. Sc.*, t. CXII, 1891. — Sur la formation du pigment mélanique, *C. R. Soc. Biol.*, 1892.

PRENANT. — Observations sur les cellules pigmentaires et sur le pigment des Amphibiens. *C. R. Assoc. Anatomistes*, Nancy, 1909.

PRENANT, BOUIN ET MAILLARD. — *Traité d'Histologie*, t. I, *Cytologie générale et spéciale*, Paris, Schleicher, 1904.

PRIMAVERA. — Contributo allo studio dei melanosarcomi. *Giorn. intern. d. Sc. mediche.* t. XXIX, 1908.

PROWAZEK. — Beitrag zur Pigmentfrage. *Zool. Anz.*, Bd. XXIII, 1900. — Ein Beitrag zur Genese des Pigments. *Ibid.*, Bd. XXXI, 1907.

QUINCKE. — Zur Pathologie des Blutes. *Arch. f. klin. Med.*, Bd. XXV, XXVII, 1880. — Zur Physiologie und Pathologie des Blutes. *Ibid.*, Bd. XXXIII, 1883. — Beiträge zur Lehre vom Ikterus. *Arch. f. path. Anat.*, Bd. XCV, 1884.

RABL (H.). — Ueber die Herkunft des Pigments in der Haut der Larven der urodelen Amphibien. *Anat. Anz.*, Bd. X, 1895. — Pigment und Pigmentzellen in der Haut der Wirbeltiere. *Ergebn. d. Anat. u. Entw.*, Bd. VI, 1897. — Beitrag zur Histologie des Eierstockes des Menschen und der Säugetiere, nebst Bemerkungen über die Bildung von Hyalin und Pigment. *Anat. Hefte*, Bd. XI, 1898.

RAWITZ. — Ueber die Zellen in den Lymphdrüsen von *Macacus cynomolgus*. *Arch. f. mikr. Anat.*, Bd. XLV, 1895.

RAY LANKESTER. — The colouring matter of *Stentor cœruleus*. *Quart. Journ. of micr. Sc.*, nouv. sér., vol. XIII, 1873.

RECKLINGHAUSEN (v.). — *Handbuch der allgemeinen Pathologie des Kreislaufes un der Ernährung*, Stuttgart, 1883. — Ueber Hæmochromatose. *Tageblatt d. 62e Vers. deutscher Naturf. u. Aerzte*, Heidelberg, 1889.

REICH. — Ueber die Entstehung des Milzpigments. *Arch. f. path. Anat.*, Bd. CLX, 1900.

REICHENOW. — Die Rückbildungserscheinungen am Anurendarm während de Metamorphose und ihre Bedeutung für die Zellforschung. *Arch. f. mikr. Anat.*, Bd. LXXII, 1908.

REINKE. — Ueber Pigment und deren Bildung bei Tieren. *Naturf. Ges. zu Rostock*, 1893. — Zellstudien. *Arch. f. mikr. Anat.*, Bd. XLIII, 1894.

RENAUT. — Les cellules connectives rhagiocrines. *Arch. d'Anat. micr.*, t. IX, 1908,

REUTER. — Ueber die Rückbildungserscheinungen am Darmkanal der Larve von *Alytes obstetricans*. *Anat. Hefte*, Bd. XV, H. 49, 1900.

RETTERER. — Sur le lieu et le mode de formation du pigment cutané chez les Mammifères. *C. R. Soc. Biol.*, 1887. — Article Pigment. *Dict. encycl. des sc. médic.* de Dechambre.

RIEHL. — Zur Kenntnis des Pigmentes im menschlichen Haar. *Viertelj. f. Dermat. u. Syph.*, Bd. XI, 1884.

RIEKE. — Ueber Formen und Entwicklung der Pigmentzellen der Chorioiden. *Arch. f. Ophthalm.*, Bd. XXXVII, 1891.

RITTER. — Zur Histologie des Auges. *Arch. f. Ophthalm.*, Bd. XI, 1865.

RONA UND RIESSER. — Zur Kenntnis des Hippomelanins. *Zeitschr. f. physiol. Chemie*, Bd. LVII, 1908.

ROSENSTADT. — Studien über die Abstammung und die Bildung des Hautpigments. *Arch. f. mikr. Anat.*, Bd. L, 1897.

ROSIN. — Ein Beitrag zur Lehre vom Bau der Ganglienzellen. *Deutsche med. Wochenschrift*, 1896.

ROSIN UND FENYVESSY. — Ueber das Lipochrom der Nervenzellen. *Arch. f. path. Anat.*, Bd., CLXII, 1900.

RÖSSLE. — Der Pigmentierungsvorgang im Melanosarkom. *Zeitschr. f. Krebsforschung*, Bd. II, 1901.

ROTHMANN. — Ueber das Lipochrom der Ganglienzellen. *Deutsche med. Wochenschrift*, 1901.

ROUGET. — Migrations et métamorphoses des globules blancs. *Arch. de physiol. norm. et path.*, 1874.

ROUX (W.). — Die Bestimmung der Medialebene des Froschembryo durch die Copulationsrichtung des Eikerns und des Spermakerns. *Gesamm. Abhandlungen*, II, 1887.

SACHAROFF. — Ueber die Entstehung der eosinophilen Granulationen des Blutes. *Arch. f. mikr. Anat.*, Bd. XLV, 1895.

SAMOJLOFF. — Beiträge zur Kenntnis des Verhaltens des Eisens im tierischen Organismus. *Arb. d. pharmak. Inst. zu Dorpat*, Bd. IX, 1893.

SAMUELY. — Ueber die aus Eiweiss hervorgehende Melanine. *Hofmeister's Beiträge*, Bd. II, 1902.

SCHAFFER. — Discussion. *Verh. d. Anat. Ges.*, 1908.

SCHIECK. — Zur Frage des Vorkommens von Eisenreaktion in den Melanosarkomen der Chorioiden. *Beitr. z. path. Anat.*, Suppl.-Bd. VII, 1905.

SCHILLING. — Zur Morphologie, Biologie und Pathologie der Kupffer'schen Sternzellen, besonders der menschlichen Leber. *Arch. f. path. Anat.*, F. 19, Bd. VI, et *Zeitschr. f. allg. Pathol.*, Bd. XIX, 1909.

SCHLAPPER. — Ueber den Bau und die Funktion der Epithelzellen des *Plexus chorioideus*, in Beziehung zur Granulalehre, etc. *Beitr. z. path. Anat.*, Suppl.-Bd. VII, 1905.

SCHMIEDEBERG. — Ueber die Elementarformen einiger Eiweisskörper und über Zusammensetzung und Natur der Melanine. *Arch. f. exper. Path. u. Pharmak.*, Bd. XXXIX, 1897.

SCHMIDT (M. B.). — Ueber die Verwandtschaft der hämatogenen und autochtonen Pigmente und deren Stellung zu sogen. Hæmosiderinen. *Arch. f. path. Anat.*, Bd. CXV, 1889. — Hæmorrhagie und Pigmentbildung. *Ergebn. d. allg. Pathol.*, 1895. — Ueber das Hæmosiderin und Melanin. *Arch. f. path. Anat.*, Bd. CLXIII, 1900.

SCHÖNDORFF. — Ueber den Farbwechsel bei Forellen. Ein Beitrag zur Pigmentfrage. *In. Diss.*, Bern, 1903.

SCHREIBER (L.) UND SCHNEIDER (P.). — Eine Methode zur Darstellung von Pigmenten und ihrer farblosen Vorstufen, mit bes. Berücksichtigung. des Augen- und Hautpigments. *Münch. med. Wochenschrift*, 1908, Bd. II.

SCHULTZ (F. N.) — Ueber einige Farbstoffe des Harns, ihre Entstehung und Bedeutung. *Ergebn. d. Physiologie*, Bd. II, 1903.

SCHULTZE (O.). — Die vitale Methylenblaureaktion der Zellgranula. *Anat. Anz.*, Bd. II, 1887. — Ueber die Frage und den Einfluss des Lichtes auf die Entwicklung und Pigmentierung der Amphibieneier und Amphibienlarven. *Sitz. d. kön. preuss. Akad. d. Wiss. Berlin*, 1905.

SCHUMACHER (v.). — Ueber die Lymphdrüsen des *Macacus rhesus*. *Arch. f. mikr.*

Anat., Bd. XLVIII, 1897. — Ueber die Phagocytose und die Abführwege des Leukocyten in den Lymphdrüsen. *Ibid.*, Bd. LIV, 1899.

Schwalbe (G.) — Ueber die Hautfarbe des Menschen und der Säugethiere. *Naturw. med. Verein in Strassburg*, 1891, *Wiener klin. Wochenschrift*, Jg. V, 1892, *Deutsche med. Wochenschrift*, Jg. XVIII, 1892. — Ueber den Farbenwechsel winterweisser Tiere. Ein Beitrag zur Lehre vom Haarwechsel und zur Frage nach der Herkunft des Hautpigments. *Morph. Arbeiten*, Bd. II, 1893.

Schwarz. — Ueber die Wechselbeziehungen zwischen Hämoglobin und Protoplasmen, *In. Diss. Dorpat*, 1888.

Schwarze. — Ueber eosinophile Zellen. *Ehrlich's Farbenanalytische Untersuchungen*, 1891.

Segestrale. — Zur Kenntnis der Säugetierleber. *Anat. Hefte*, Bd. XLI, H. 123-124, 1910.

Sehrt. — Zur Kenntnis der fetthaltigen Pigmente. *Arch. f. path. Anat.*, Bd. CLXXVII, 1904.

Sieber. — Ueber die Pigmente der Chorioidea und der Haare. *Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak.*, Bd. XX, 1886.

Skrzeczka. — Ueber Pigmentbildung in Extravasaten. *Beitr. z. path. Anat.*, Bd. II, 1888.

Smallwood and Rogers. — Studies on nerve cells. *Journ. of comp. Neurology*, vol. XVIII, 1908.

Sobotta. — *Arch. f. mikr. Anat.*, 1902 (cité par Weidenreich, 1905).

Solger. — Zur Struktur der Pigmentzelle. *Zool. Anz.*, 1889. — Nachtrag zu dem Artikel « Zur Struktur der Pigmentzelle ». *Ibid.*, 1890. — Ueber pigmentirte Zellen and deren Centralmasse. *Mitt. a. d. naturw. Verein für Neu-Vorpommern und Rügen in Greifswald*, Bd. XXII, 1890. — Zur Kenntnis der Chromatophoren der Cephalopoden und ihrer Adnexa. *Braunschweiger Naturf. Vers.*, 1897 et *Arch. f. mikr. Anat.*, Bd. LIII, 1898.

Sorby. — On the evolution of Hemoglobin. *Quart. Journ. of micr. Sc.*, t. XVI, 1876.

Soyer. — Contribution à l'étude cytologique de l'hypophyse humaine. *C. R. Assoc. Anatom. Nancy*, 1909. — Études sur l'hypophyse, *Arch. d'Anat. micr.*, t. XIV, 1912.

Spiegler. — Ueber das Haarpigment. Beiträge zur Kenntnis des Pigments. *Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol.*, Bd. IV, 1902, 1903. — Ueber das Haarpigment. *Hofmeister's Beiträge*, Bd. IV, 1903. — Beiträge zur Kenntnis des Pigments. *Verh. deutscher Naturf. u. Aertze*, t. II, H. 2, 1902. — Ueber das Haarpigment nebst Versuchen über das Chorioidealpigment. *Hofmeister's Beiträge*, Bd. X, 1907.

Stadelmann. — *Der Icterus*, 1891.

Staffel. — *Münchener med. Wochenschrift*, 1906 (cité par Szily).

Steinach. — Ueber Farbenwechsel bei niederen Wirbelthieren bedingt durch direkte Wirkung des Lichtes auf die Pigmentzellen. *Centr. f. Physiologie*, Bd. V, 1891.

Steinmann. — Ueber die Bildungsweise des dunklen Pigments bei den Mollusken. *Ber. d. Naturf. Ges. Freiburg i. Br.*, 1899.

Stender. — Mikroskopische Untersuchungen über die Verteilung des in grossen Dosen eingespritzten Eisens im Organismus. *Arb. d. pharmak. Inst. zu Dorpat*, Bd. VII, 1891.

Stokvis. — Recherches sur l'hématoporphyrine. *Hand. v. het 7° Nederl. natur. Geneeskundig Congres*, 1899.

Stschastnyi. — Ueber die Histiogenese der eosinophilen Granulationen in Zusammenhang mit der Hæmolyse. *Beitr. z. path. Anat.*, Bd. XXXVIII, 1906.

Szily (A. von). — Ueber die Entstehung des melanotischen Pigments im Auge der Wirbeltierembryonen und in Chorioidealsarkomen. *Arch. f. mikr. Anat.*, Bd. LXXVII, 1911.

Tettenhammer. — Ueber die Entstehung der acidophilen Leucocytengranula aus degenerirender Kernsubstanz. *Anat. Anz.*, Bd. VIII, 1893.

THOMA. — *Lehrbuch der pathologischen Anatomie*, Bd. I, 1894.
THOMÉ. — Endothelien der Phagocyten, etc. *Arch. f. mikr. Anat.*, Bd. LII, 1898.
TOLDT. — Beiträge zur Histologie und Physiologie des Fettgewebes. *Sitz. d. K. Akad. d. Wiss. Wien*, Bd. LXII, 1870.
TÜRCK. — Veränderungen und Alterbestimmung von Blutungen in Centralnervensystem. *Arch. f. path. Anat.*, Bd. CXXX, 1892.
UDZIELA. — Untersuchungen über das Lymphgefässsystem von Salamanderlarven (*Salamandra maculosa*, Laur.). *Bull. Acad. Sc. Cracovie*, Sér. B, 1911.
UNNA. — Beiträge zur Histologie und Entw. der menschlichen Oberhaut und ihrer Anhangsgebilde. *Arch. f. mikr. Anat.*, Bd. XII, 1876. — Entwicklungsgeschichte und Anatomie der Haut. *Ziemssen's Handbuch der speciellen Pathologie und Therapie*, 1883. — Die Fortschritte der Hautanatomie in den letzten 5 Jahren. VI. Das Pigment der Haut. *Monatshefte f. praktische Dermatologie*, Bd. VIII, 1889.
VAN BAMBEKE. — Recherches sur l'embryologie des Batraciens. *Bull. Acad. Roy. de Belgique*, t. LXI, 1876. — Nouvelles recherches sur l'embryologie des Batraciens. *Arch. de Biologie*, t. I, 1880. — Sur un groupement de granules pigmentaires dans l'œuf en segmentation d'Amphibiens anoures et du Crapaud commun en particulier. *Bull. Acad. Roy. de Belgique*, t. XXXI, 3e sér., 1896.
VAN DER STRICHT. — Discussion. *Verh. d. Anat. Ges.*, 1908.
VIANA. — Della pigmentazione cutanea in gravidenza. *Ann. di obstetr.*, anno 25, 1903.
VIRCHOW (R.). — Milzpigment und blutkörperchenhaltige Zellen. *Arch. f. pathol. Anat.*, Bd. CLX, 1900.
VOGT (F.). — Untersuchungen über den Pigmentgehalt von transplantierter Meerschweinchenhaut. *In. Diss.*, Marburg, 1902.
VOSSIUS. — Mikrochemische Untersuchungen über den Ursprung des Pigments in den melanotischen Tumoren des Auges. *Arch. f. Ophtalm.*, Bd. XXXI, 2e Abth., 1885.
WAGNER. — Ueber Ochronose. *Zeitschr. f. klin. Med.*, Bd. LXV, 1908.
WAGNER (R.). — 1910, cité par WEIDENREICH, 1912.
WEIDENREICH. — Ueber Blutlymphgefässdrüsen. Die Bedeutung der eosinophilen Leucocyten. *Anat. Anz.*, Bd. XX, 1901. — Zur Frage nach der Entstehung der eosinophilen Leukozyten. *Folia hæmatologica*, Bd. II, 1905. — Ueber die Entstehung der weissen Blutkörperchen in postfœtalen Leber. *Verh. d. Anat. Ges.*, 1905. — Studien, etc., IV. Weitere Mitteilungen über rote Blutkörperchen. *Arch. f. mikr. Anat.*, Bd. LXIX, 1906. — Morphologische und experimentelle Untersuchungen über Entstehung und Bedeutung der eosinophilen Leukocyten. *Verh. d. Anat. Ges.*, 1908. — Die Lokalisation des Pigmentes und ihre Bedeutung in Ontogenie und Phylogenie der Wirbeltiere. *Zeitschr. f. Morph. u. Anthrop.*, H. 2, 1912.
WEINDL. — Pigmentenstehung auf Grund vorgebildeter Tyrosinasen. *Arch. f. Entwickelungsmechanik*, Bd. XXIII, 1907.
WEISS. — Cité par LAMS.
WESTPHALEN. — Ueber den mikrochemischen Nachweis von Eisen im fœtalen Organismus, etc. *Arch. f. Gynækologie*, Bd. LIII, 1897.
WIECKLEIN. — Untersuchungen über den Pigmentgehalt der Milz bei verschiedenen physiologischen und pathologischen Zuständen. *Arch. f. path. Anat.*, Bd. CXXIV, 1891.
WIETING UND HAMDI. — Ueber die physiologische und pathologische Melaninpigmentierung, etc. *Beitr. zur path. Anat.*, Bd. XLII, 1907.
WINKER. — Zur Frage nach dem Ursprung des Pigments. *Mitth. a. dem embryol. Inst. d. Univ. Wien*, H. 12; N. F. H. 5, 1892, et *Wiener med. Wochenschrift*, Jahrg. XLII, 1892.
WINKLER. — Studien über Pigmentbildung. I. Die Bildung der verzweigten Pigmentzellen im Regenerate des Amphibienschwanzes. II. Transplan-

tationsversuche an pigmentierten Haut. *Arch. f. Entwicklungsmechanik*, Bd. XXIX, 1910.

Wolff. — Cité par Hammarsten.

Zdarek. — Ueber den chemischen Befund bei Ochronose der Knorpel. *Zeitschr. f. Heilkunde*, Bd. XXIII, 1902.

Zdarek und von Zeynek. — Zur Frage über den Eisengehalt des Sarkommelanins vom Menschen. *Zeitschr. f. physiol. Chemie*, Bd. XXXVI, 1902.

Zennek. — Die Anlage der Zeichnung und deren physiologische Ursachen bei Ringelnatterembryonen. *Zeitschr. f. wiss. Zool.*, Bd. LVIII, 1894.

Ziegler (E.). — *Lehrbuch der allgemeinen pathologischen Anatomie*, 1889. — Zur Kenntnis der Eisenablagerungen in den verschiedenen Organen des menschlichen und tierischen Organismus. *Verh. d. Deutscher Ges. d. Naturf. u. Aerzte*, Wien, t. II, 1894.

Zietschmann. — Ueber die acidophilen Leukocyten (Körnerzellen) des Pferdes. *Intern. Monatsschr. f. Anat.*, Bd. XXII, 1905.

Zimmermann (K. W.). — Ueber die Teilung der Pigmentzellen, speciell der verästelten intraepithelialen. *Arch. f. mikr. Anat.*, Bd. XXXVI, 1890.

Explication des Planches.

Planche IX.

Fig. 1. — Têtard de *Rana temporaria*, avec pattes postérieures. Queue; un jour de Rouge neutre (× 250). — Figure synthétique représentant les diverses sortes de cellules qui se trouvent dans la queue. 1, 1, cellules à grains petits et réguliers (leucocytes?). Elles passent à 2, en se pigmentant; — 3, cellules pigmentaires portant à leurs extrémités des masses colorables par le R. n.; — 4, cellules granuleuses ramifiées; — 5, cellules conjonctives du lophioderme, renfermant des grains colorables au R. n. Elles sont manifestement apparentées aux cellules 1 et 2; — 6, grande cellule pigmentaire noire. Les cellules pigmentaires du réseau jaune n'ont pas été représentées.

Fig. 2. — Têtard de *Rana temporaria* encore dépourvu de pattes (fin juin). R. n., trois heures (× 250). — 1, au-dessous du quadrillage des cellules épithéliales se trouvent des rangées de boules appartenant à des cellules conjonctives ramifiées et anastomosées en réseau; ce réseau est de plus en plus serré vers l'axe de la queue; — 2, au-dessous, les cellules étoilées du lophioderme avec des grains rouges. — Quelques rares cellules mûriformes, avec grosses boules et pigment, n'ont pas été figurées.

Fig. 3. — Larve de *Bufo bulgaris* de 2 cm. (avril). R. n., une heure (× 500). — Cellule pigmentaire adulte, englobant entre ses prolongements des boules rouges. Continuation des prolongements noirs avec des travées jaunes.

Fig. 4. — Têtard de *Rana temporaria*. Queue; un jour de R. n. (× 500). — Extrémité d'une cellule pigmentaire noire, *p.* englobant les boules rouges. Réseau jaune avec grains orangés et pigment, contenant les corps rouges.

Fig. 5. — Larve de *Rana temporaria*, avec pattes postérieures (juin). R. n. (× 400). — Grandes cellules pigmentaires jaunes formant un réseau.

Dans les mailles de ce réseau, boules rouge orangé, dont certaines plus pâles, roses ou même remplacées par des vésicules vides.

Fig. 6. — Cellules mûriformes (coloration vitale par le R. n.) (larves de Batraciens).

6. *a*. — *Rana temporaria*. Queue de la larve; trois heures de R. n. (× 500). — Phagocytose des érythrocytes, *er*; à côté de deux cellules mûriformes un érythrocyte libre et normal, *er*.

6. *b*. — *Triton palmatus*. Cellule mûriforme intra-épidermique, contenue dans une sorte de cavité (× 500).

6. *c*, *d*. — *Rana temporaria*. Un jour de R. n. (× 500). — Cellules mûriformes de la surface de l'intestin. Deux stades différents de leur évolution. La cellule 6. *c* devient la cellule 6. *d* en prenant une forme plus irrégulière et se chargeant de pigment.

6. *e*. — *Bufo vulgaris* (avril). — Deux jours de R. n. — Cellule mûriforme du foie, renfermant des boules, peu colorables par le R. n. et provenant d'une phagocytose récente des érythrocytes (× 500).

Fig. 7. — Têtard de *Rana temporaria* avec pattes antérieures et postérieures (juin). R. n. (× 500). — Épiderme de la queue. Deux cellules mûriformes intra-épidermiques, *c. m.* Pigment des cellules épidermiques.

Fig. 8. — Larve de *Bufo vulgaris* de 1,5. R. n., un jour (× 375). — Cellules épidermiques renfermant des boules rouges de teinte très inégale. Dans certaines cellules les boules transformées en vésicules incolorables. En outre, quelques boules sont jaune clair, comme huileuses, très réfringentes et certainement graisseuses. Quelques cellules sont très pigmentées, noires, et n'ont plus de boules.

Fig 9. — Deux cellules épidermiques d'une larve de *Bufo vulgaris* de 1 cm. 5 de long; coloration par le Sudan III en solution alcaline. Nombreuses boules graisseuses et pigment (× 500).

Fig. 10. — *Bombinator* hibernant. Foie. Liquide et coloration Flemming (× 500).

A. Cellule pigmentaire à deux noyaux, *n. n.*, avec érythrocytes, *er*, dans un état de régression peu avancée : l'un dans une vacuole offre encore un noyau très distinct; un autre est une grosse boule colorée comme le noyau sans distinction entre noyau et cytoplasma; quelques restes d'érythrocytes, *er*, attachés à des prolongements de la cellule.

B. Cellule pigmentaire à trois noyaux, *n. n. n* , contenant des érythrocytes, *er*, en voie de régression très avancée et des plastes, *p.*, beaucoup plus petits et de coloration variée, résultant de la régression très prononcée des précédents.

Fig. 11. — Larve d'*Alytes obstetricans*; queue vue à plat. R. n. (× 375). — Boyaux cellulaires représentant les vaisseaux lymphatiques, remplis de boules rouge orangé, analogues à celles qui sont contenues dans les mailles du réseau pigmentaire jaune, *p. j.* Ces boyaux forment un vaste réseau nucléé; les noyaux, *n*, sont ménagés en clair et privés de boules. Au bout de quelques instants d'observation, ces boules ont disparu dans la plupart des boyaux; dans ces derniers, *b.*, dont le fond est légèrement teinté de rose, paraissent de fins granules noirs, qui semblent formés à l'intérieur des boules rouges. Il semble que les cellules pigmen-

taires jaunes s'appuient contre le réseau de boyaux, que les boules qu'elles contiennent dans leurs mailles proviennent des boyaux ou réciproquement et qu'il y ait un balancement entre les boules incluses dans les mailles du réseau et celles des boyaux.

Fig. 12. — Même objet. Transformation dans un boyau lymphatique de boules orangées en une traînée de granules ou de bâtonnets noirs; dans chaque boule un granule ou bâtonnet unique; la boule se décolore et le granule ou bâtonnet apparaît seul (× 375).

Fig. 13. — Larve de *Bufo vulgaris*. 1 cm. 5 (avril). R. n. — Cellule conjonctive ramifiée, sous-jacente à l'épiderme ou peut-être cellule endothéliale d'un tronçon du réseau lymphatique. La cellule est criblée de boules rouges (× 375).

Fig. 14. — Têtard de *Rana temporaria* (juin). Un jour R. n. (× 500). — Cellule du derme. Formation dans chaque boule d'un grain noir central ou marginal.

Fig. 15. — Larve de *Rana temporaria*. R. n. (× 500). — Cellules intra-épidermiques de la queue.

A. Cellule à boules faiblement colorée au R. n.

B. La même, examinée cinq minutes après. Dans la plupart des boules la coloration a pâli et diffusé; quelques-unes au contraire se sont plus vivement colorées et il y est apparu un ou plusieurs grains noirs centraux ou marginaux.

C. Cinq minutes après.

Fig. 16. — *Rana esculenta*, injectée d'eau distillée. Liq. de Flemming. Safranine, vert lumière (× 1 000). Dans une travée vasculo-conjonctive amas de mottes pigmentaires arrondies polyèdriques, nettement indépendantes, formées sans doute chacune aux dépens d'un gros plaste.

Fig. 17. — Œil pinéal de *Scincus officinalis*. Liq. de Flemming. Safranine, vert lumière (× 750). — Dans les cellules rétiniennes, *r.*, mélange de grains pigmentaires et de grains chromophiles safraninophiles; *cr.*, cellules cristalliniennes.

Planche X.

Fig. 18. — Larve de *Rana temporaria* (juin). Queue. Région hémorrhagique. Bleu de méthylène (× 500). — Nombreuses cellules mûriformes, *c. m.*, avec enclaves globulaires à différents stades de régression; *er.*, érythrocytes rangés en une pile, appartenant à un capillaire rompu, *p. j.*, cellules pigmentaires jaunes.

Fig. 19. — Larve de *Rana temporaria*, ayant des pattes postérieures (juin). Queue. Région des myotomes. Bleu de méthylène, deux jours, *c. m.*, cellules mûriformes ayant phagocyté des érythrocytes. Flaque d'érythrocytes extravasés.

Fig. 20. — Larve de *Rana temporaria* avec pattes postérieures. Séjour de trois jours dans le R. n., puis de trois jours dans l'eau pure (× 500). — Cellules mûriformes du foie, transformées en masses pigmentaires. Les boules provenant de la phagocytose d'érythrocytes ont été d'abord fortement colorées en rouge, puis se sont décolorées. En *a.*, cellule avec

boules et pigment; en *b.*, confluence du pigment en une grosse masse noire, en *c.*, transformation de la cellule en un bloc pigmentaire.

Fig. 21. — *Bufo vulgaris* empoisonné par la toluylendiamine. Rate. Liq. de Flemming. Réaction du bleu de Prusse, safranine, alcool picrique (× 750).

A. Phagocyte du réticulum splénique. — Il contient dans une vacuole un érythrocyte en voie de désintégration, *er.*; le corps cellulaire coloré en lilas offre deux bandes triangulaires bleues au niveau desquelles le fer a été mis en liberté et décelé; il est semé de granulations pigmentaires brunes assez clairsemées. En outre il renferme plusieurs boules bleues et de coloration variée. A côté, une masse pigmentaire brune arrondie provenant sans doute de la transformation pigmentaire d'un érythrocyte.

B. Phagocyte multinucléé du réticulum splénique. Boules de coloration variée plongées dans un protoplasma lavé de bleu et renfermant du fer diffus. Érythrocyte, *er.*, dans un état de décomposition plus avancé qu'en A; car la réaction du fer l'a teinté uniformément sur toute son étendue et les granulations de pigment noir y sont très abondantes.

C. Phagocyte contenant des érythrocytes à divers stades de régression; $er.^1$, érythrocyte à peine modifié avec noyau et cytoplasma devenu partiellement basophile; $er.^2$, érythrocyte semblable à celui de B, uniformément coloré par le bleu de Prusse; $er.^3$, $er.^3$, érythrocytes pigmentés mais non bleuis; $er.^4$, érythrocyte (?) fortement pigmenté.

D. Phagocytes renfermant des produits de régression très variés des érythrocytes; $er.^1$, érythrocyte à noyau diffus, à cytoplasma teinté en lilas; $er.^2$, érythrocyte à noyau coloré en jaune verdâtre; $er.^3$, érythrocyte à noyau jaune verdâtre, à cytoplasma teinté par le bleu de Prusse; *n.e.r.*, noyau d'un érythrocyte dont le cytoplasma n'est pas visible. Boules variées, *b.*, de grosseur et de coloris très différents, les unes offrant la réaction du bleu de Prusse, les autres non, d'autres plus ou moins complètement pigmentées.

Dans toutes les figures, *n.*, noyaux des phagocytes.

Fig. 22. — *Salamandra maculata*, Cellule pigmentaire du foie. Liq. de Flemming. Safranine, vert-lumière (× 800). — Grand nombre et variété de teinte des boules, pour la plupart d'origine érythrocytique sans doute, qui constellent le cytoplasma. Celles de coloration gris lilas ont la même teinte que les érythrocytes intra-vasculaires; *n*, noyau cellulaire.

Fig. 23. — *Triton alpestris* (juin). Foie. Liq. de Benda, coloration Benda (× 1 000). — Cellule pigmentaire et basophile à la fois. Les grains pigmentaires sont peu abondants. Dans une partie du cytoplasma, amas de grains basophiles colorés par le cristal-violet.

Fig. 24. — *Pleurodeles Waltlii*. Foie. Liq. de Flemming; Biondi-Heidenhain (× 500). — Cellule pigmentaire contenant des boules de forme et de coloration variées et présentant en *g.* des grains orangeophiles qui se mélangent aux grains pigmentaires verdâtres; en *l.*, leucocyte à grains orangeophiles, à noyau polymorphe.

Fig. 25. — Larve de *Bufo vulgaris* de 2 cm. Queue. Coloration vitale par le

bleu crésyl-brillant (× 200). — Cellule pigmentaire dont les prolongements englobent des boules colorées en violet métachromatiquement. A mesure qu'on s'éloigne de la cellule, les boules sont de moins en moins teintées et finissent par devenir incolores.

Fig. 26. — Larve de *Bufo vulgaris* de 4 cm. Queue. Coloration vitale par le bleu de Nil sulfate (× 500). — Épiderme avec cellules à grains orthochromatiques. — Au milieu des cellules épidermiques, *c. m.* restes d'une cellule mûriforme (?). En *b*, traînées de boules métachromatiques appartenant au plan sous-jacent et correspondant aux boules colorables par le R. n.

Fig. 27. — *Amœba dysenterica* du Chat. Frottis. Liq. de Bouin. Éosine, bleu de Kühne (× 500). — Hématies phagocytées, à différents états d'amoindrissement et de dissolution. A côté, une hématie libre. Pas trace de pigment.

Fig. 28. — Larve de *Bufo vulgaris* de 3 cm. R. n., une demi-heure (× 500). — Continuité des prolongements d'une grande cellule pigmentaire noire, *p. n.*, avec le réseau cellulaire pigmentaire jaune, *p. j.* — Boules colorables par le R. n. comprises entre les prolongements du chromatocyte noir et incluses dans les mailles du chromatocyte jaune.

Fig. 29. — Rate de Cheval. Liq. de Bouin. Éosine lente, bleu de Kühne (× 500). — *h.*, hématies ; — *c. p.*, cellule pigmentaire, chargée de boules de pigment ocre, ayant conservé leur couleur naturelle ; — *c. e.*, cellule éosinophile contenant un amas de boules colorées par l'éosine ; — *l. b.*, leucocyte basophile (*Mastzelle*) ajoutée au dessin d'après une préparation colorée au Giemsa.

Fig. 30. — Rate de Cheval. Liq. de Bouin. Éosine, bleu de Kühne (× 1 000). — Deux séries représentant l'involution des cellules éosinophiles A et des cellules pigmentaires B.

A. Série éosinophile : 1, leucocyte éosinophile, à noyau bilobé ; — 2, cellule à deux noyaux en grande partie vidée de grains éosinophiles, avec quelques vacuoles correspondant aux grains éosinophiles disparus, et coloration rose diffuse du cytoplasma ; dans d'autres cellules tous les grains éosinophiles étant détruits, le cytoplasma est devenu entièrement vacuolaire ; — 3, cellule éosinophile dégénérée à noyau gonflé et hypochromatique, ne contenant plus que trois boules éosinophiles dont deux décolorées, et quelques granules éosinophiles ; — 4, cellule dégénérée, à noyau gonflé et hypochromatique, renfermant deux boules éosinophiles, colorées en rouge orangé, un corps orangé à grain central, une masse quadrangulaire basophile et un corps oblong lilas. — 5, cellule très dégénérée, dont le noyau n'est plus visible ; elle contient des corps très variés dont quelques-uns sont des boules éosinophiles transformées, colorables en orangé.

B. Série pigmentaire : 1, cellule pigmentaire, à noyau entier structuré, contenant des grains pigmentaires naturellement jaune verdâtre, arrondis ou polyédriques, de même taille, correspondant par leur disposition, leur forme et leur taille moyenne aux grains éosinophiles de la cellule A 1 ; — 2, cellule pigmentaire déjà partiellement transformée ; l'un des

grains pigmentaires notamment a pris une teinte bleu verdâtre; un autre est devenu bleu; — 3, cellule dégénérée; grains pigmentaires verdâtres, en partie confluents; une hématie phagocytée colorée en rose; — 4, cellule pigmentaire très dégénérée; noyau indistinct, homogène, irrégulièrement ramifié; les grains pigmentaires jaune verdâtre ou même partiellement bleu verdâtre sont devenus anguleux, ce qui annonce leur fusion prochaine; — 5, cellule très dégénérée, à noyau bilobé, presque homogène et sans structure; tous les grains pigmentaires, sauf un, se sont collés ensemble et ont formé une masse pigmentaire irrégulièrement polyédrique et verdâtre.

Fig. 31. — Rate de *Scyllium canicula*. Formol à 10 p. 100. Éosine, bleu de Kühne (× 1 000). Formation du pigment aux dépens de la substance nucléolaire.

a. Le noyau anucléolé a pris une forme en fer à cheval; dans la concavité de celui-ci, une boule éosinophile formée par la substance nucléolaire ou par le nucléole même.

b. Noyau anucléolé, en fer à cheval, contenant dans sa concavité une boule nucléolaire éosinophile, dans laquelle se sont formés quelques granules pigmentaires.

c. Noyau anucléolé dans la concavité duquel la boule nucléolaire est déjà fortement pigmentée.

d. Noyau de forme pyramidale encore très chromatique, mais anucléolé, entourant par sa base une grosse boule nucléolaire éosinophile non pigmentée encore, mais finement piquetée.

e. Noyau avec nucléole principal et nucléoles accessoires en voie d'effacement, incurvé autour d'une grosse boule éosinophile à peine pigmentée.

f. Grand noyau anucléolé entourant en partie une grosse boule éosinophile nucléolaire très pigmentée.

g. Reste d'une boule éosinophile décolorée et pigmentée, à côté de laquelle dans le cytoplasma ou aux dépens du noyau s'est formée une masse pigmentaire en croissant.

h. Masse pigmentaire résultant de la transformation ultime d'une boule éosinophile nucléolaire; elle est flanquée d'une vésicule qui est sans doute le reste du noyau.

i. Masse pigmentaire, de même origine que précédemment, et à côté d'elle, les restes vésiculeux du noyau.

Fig. 32. — Même préparation. Régression des leucocytes éosinophiles.

a. Leucocyte à noyau entier.

b. Leucocyte en division nucléaire directe; grossissement et pâlissement des grains éosinophiles.

c. Leucocyte dégénéré; noyau devenu polymorphe et achromatique; les grains éosinophiles se sont gonflés et ont pâli, et leur substance a diffusé dans le cytoplasma.

d. Noyau polymorphe et pycnotique; le plus grand nombre des grains éosinophiles ont disparu.

e. Noyau fragmenté en blocs pycnotiques; quelques grains éosinophiles seulement ont persisté.

FIG. 33. — Iris et choroïde d'un *Triton alpestris*. Liq. et color. Benda (× 750).

A. Couche rétinienne de l'iris. Les deux couches sont pigmentées, mais les grains de pigment y sont différents. Dans la couche superficielle, amas de grains de taille et de formes semblables aux grains pigmentaires, mais colorés par le cristal-violet comme les mitochondries.

B. Cellule pigmentaire de la choroïde, avec grains de pigment et grains mitochondriaux.

C. Cellules pigmentaires de la choroïde renfermant des grains pigmentaires et des grains mitochondriaux mélangés.

D. Leucocyte granuleux représenté pour montrer la différence de coloration de ses grains d'avec des grains mitochondriaux.

FIG. 34. — Larve d'*Alytes obstetricans* à la fin de la métamorphose (moignon de la queue long de 4 mm.). Foie. Liq. de Bouin; éosine, hématoxyline ferrique, vert-lumière (× 750).

a. Cellule de la couche lymphoïde à mottes arrondies en boules colorées en vert; l'une d'elles sidérophile en son centre.

b. Les mottes sont devennes anguleuses et plus grosses.

c. Quelques mottes sont devenues sidérophiles en leur centre; d'autres se sont chargées de pigment: il y a aussi du pigment libre.

d. Cellule très fortement pigmentée; le pigment s'est formé au niveau et dans l'intervalle des boules.

e. Cellule dont le cytoplasma est transformé en un bloc arrondi et compact de pigment.

FIG. 35. — Larve de *Rana temporaria*. Liq. et coloration de Benda (× 750). — *E*, épiderme; — *C*, épithélium cornéen. Les mitochondries occupent dans l'épithélium cornéen la situation des chromochondries (grains pigmentaires) dans l'épiderme. Remarquer notamment la disposition pareille des mitochondries et des chromochondries en *C* et en *E*, dans la couche épithéliale profonde, où elles forment un croissant périnucléaire.

Vu :

Le Doyen de la Faculté de Médecine,

D. LANDOUZY

Vu :

Le Président,

A. PRENANT

Vu et permis d'imprimer :

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,

L. LIARD

Coulommiers. — Imp. Paul BRODARD.